

• 论 著 •

不同肾小球滤过率预估公式的评价

庄 兴,张 琦

(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科 200011)

摘 要:目的 将四个研究团队(Macisaac、Perkins、Rule、Stevens)的 Cys C 为变量估算肾小球滤过率(eGFR)公式,与以肌酐为变量之一的简化肾脏病膳食改善方程(MDRD)比较,在 2 型糖尿病人群肾脏损害各个阶段中,单独或联合应用,是否更能改进 eGFR 的准确性。**方法** 检测 213 例 2 型糖尿病患者的血清肌酐和 Cys C,并运用六个不同的公式作 eGFR。**结果** 六个预估公式均呈正态分布;在 GFR 的五个临床分期中,均数间多重比较,1、2、3 期差异有统计学意义($P<0.01$);以 MDRD 方程为基准,比较以 Cys C 为变量的五个估算公式,1、2 期 Perkins 和 Macisaac 的预估公式值大于 MDRD 值,3 期中 Steven 的 2 个估算公式值接近。**结论** 2 型糖尿病人群不同 GFR 临床分期,基于 Cys C 和 Cr 所作预估公式间有不同变化,相同趋势,两者可以互相参考和补充;在 1、2 期中,Cys C 预估公式可能优于 Cr。建议在标准化 Cys C 检测的基础上,扩大研究人群,建立全段和各个分期内 eGFR 的预估公式。

关键词:肌酐酐; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 糖尿病,2 型; 估算肾小球滤过率
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.02.014 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)02-0162-04

Evaluation of different estimation formulas of glomerular filtration rate

Zhuang Xing, Zhang Qi

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract: **Objective** To compare the performance of estimation formulas of glomerular filtration reate(eGFR) of four different investigator teams (Macisaac、Perkins、Rule、Stevens) based on Cystatin C(Cys C) with the modification of diet in renal disease (MDRD) equation based on creatinine to analyze whether the accuracy of them,when be alone or jointly used for evaluating eGFR in patients with type 2 diabetes at different stages of kidney injury. **Methods** 213 cases of patients with type 2 diabetes were enrolled and measured for serum Cys C and creatinine, and eGFR was evaluated by six different equations. **Results** The six estimation formulas were all with normal distribution, and multiple comparison of means indicated that, among the five clinical stages of GFR, there were significantly different between stage 1, 2 and 3 ($P<0.01$). Comparison of the five equations taking Cys C as variance, when MDRD equation was taken as reference, indicated that, of stage 1 and 2, the estimated value of Perkins and Macisaac equation were higher than MDRD and of 3 value, the estimated value of the two Steven equations were close. **Conclusion** There could be difference between formulas based on Cys C and creatinie for patients with type 2 diabetes mellitus at different clinical stages of GFR, but with same tendency, indicating that the two different equations could be reference and supplement for each other. For stage 1 and 2, estimation equations, based on Cys C, might have more advantages than equations, based on creatinie. It could be suggested that eGFR estimation equations should be established by expanding the research populations on the basis of standard detection procedure of Cys C.

Key words: creatinine; cysteine proteinase inhibicors; diabetes mellitus, type 2; estimated glomerular filtration rate

糖尿病肾病要历经间歇性微清蛋白尿、持续性微清蛋白尿、临床蛋白尿及肾功能不全四期。从糖尿病发病至临床蛋白尿期有 10~15 年,再经 4~12 年进入尿毒症期。在糖尿病患者发生肾损害的早期肾病期,肾小球基底膜已开始出现增厚、系膜基质增加明显,肾小球呈现结带型、弥漫型、小动脉玻璃样变等病理性改变。因此,在 2 型糖尿病人群中早期发现糖尿病性肾病的发生,并进行早期干预,是改善患者生活质量及其预后的有效手段。在正常清蛋白尿期和早期糖尿病肾病期,肾小球滤过率(GFR)表现为正常或增高,以后开始下降。GFR 是一个有效地评价肾脏功能的指标。有报道认为,在 2 型糖尿病患者中都被要求每年作估算肾小球滤过率(eGFR)^[1]。GFR 常用的参考方法是用 51Cr-EDTA、90mTc-DTPA、125I 等放射性核素作标记检测,其受到费用高、仪器昂贵、需静脉内注射同位素可能造成造影剂性肾损害、实时尿液采集等操作繁杂、放射性污染等限制。目前,常用的以血清或血浆肌酐来估算 eGFR,是美国肾脏病教育计划(NKDPE)推出的“简化肾脏病膳

食改善”(MDRD)方程^[2]。MDRD 方程在肾移植受体和高血压性肾病患者中准确度较高,而在健康人群和糖尿病患者的正常尿清蛋白期准确性较低,因此,MDRD 低估了糖尿病在控和其并发症人群中 GFR 水平增高或正常的状态^[3-5]。同时,MDRD 方程又受制于肌酐的检测方法、影响因素、敏感性等原因,需要其他生物学指标来补充和完善。Cys C 相对分子质量 13.3×10^3 ,能自由通过肾小球基底膜,在肾小管被完全重吸收和分解代谢,用其作 eGFR 优于 Scr,且在早期和轻度糖尿病性肾病患者中更敏感^[6-7]。基于 Cys C 作 eGFR 的公式有很多,其是否优于 MDRD,几个计算模式之间有否一致性,以及相关度如何等,本文将在 2 型糖尿病患者中作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 10~12 月收自本院内分泌科的临床确诊 2 型糖尿病患者共 213 例,其中男 101 例,平均年龄 63.8 岁;女 112 例,平均年龄 67.12 岁。年龄均数在男、女间差异无统计学意义($P=0.202$)。

1.2 仪器及试剂 仪器采用西门子公司 Dimension R & LMAX全自动生化分析仪。Cr 检测试剂盒为该仪器配套产品,编号 DF33A,采用动力学 JAFFE 反应的改良方法。Cys C 检测试剂采用胶乳凝集比浊实验,试剂为 Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc,进口分装。校准品为其配套产品。

1.3 方法 当天收治入院后,于次日清晨空腹采集静脉血,按常规分离血清,于 2 h 内检测 Cys C、Cr。Cr 报告单位:μmol/L;Cys C 报告单位:mg/L。采用美国肾脏病学会(NKF)2002 年分期,1 期:GFR 正常或升高($eGFR > 90 \text{ min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);2 期:GFR 轻度降低($eGFR > 60 \sim 90 \text{ min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);3 期:GFR 中度降低($eGFR > 30 \sim 60 \text{ min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);4 期:GFR 重度降低($eGFR > 15 \sim 30 \text{ min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);5 期:肾衰竭($eGFR < 15 \text{ min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)。

1.4 eGFR 公式选取 以 Cr 计算的 eGFR 见文献[2]。以 Cys C 计算 eGFR 为 Macisaac 等^[8]、Perkins 等^[9]、Rule 等^[10]、Stevens 等^[11];Cys C-age: $(127.7/\text{Cys C}^{1.17}) \times (\text{年龄})^{-0.13} \times (0.91\text{女})$;Cys C-Cr: $177.6 \times \text{Cr}^{-0.65} \times \text{Cys C}^{-0.57} \times (\text{年龄})^{-0.20} \times (0.82\text{女})$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 和 Minitab15 软件进行数据分析。比较年龄均数在男、女之间的差别用独立样本 *t* 检验;五个分期内的比较用 ANOVA 检验,并用 LSD 进一步作两两比较;分析不同公式之间的相关性用 Pearson 分析;正态分布分析采用 Minitab15。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Cys C 在不同分期内的分布情况,见表 1。

表 1 Cys C 在不同分期内的分布情况

分期	<i>n</i>	$\bar{x}$	<i>s</i>	均值的 95%置信区间		极小值	极大值
				下限	上限		
1	93	0.84	0.18	0.80	0.88	0.51	1.48
2	74	1.01	0.19	0.97	1.06	0.67	1.57
3	37	1.50	0.53	1.32	1.67	0.83	3.22
4	5	2.62	0.48	2.03	3.21	2.20	3.31
5	4	2.93	1.26	0.92	4.94	1.38	4.41

用方差齐性检验 Cys C 在不同分期内的分布,差异有统计学意义(P<0.01)。

2.2 六个估算公式的正态性检验,见图 1~7。结果显示,六个估算公式的均呈正态分布。

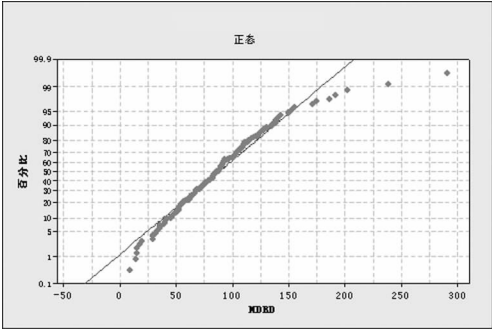


图 1 MDRD 的概率图

2.3 六个估算公式的比较,见表 2。六个估算公式均数间多重比较用 LSD 法检验结果表明,在 1、2、3 期中,P<0.01,差异有统计学意义;在 4、5 期时,P>0.05,差异无统计学意义。分

析分别以肌酐为变量的 MDRD 和以 Cys C 为变量的五个公式之间的相关性显示,Macisaac、Perkins、Rule 与 MDRD 公式之间有明显相关性,与 Stevens-age、Stevens-Cr 的则有关。

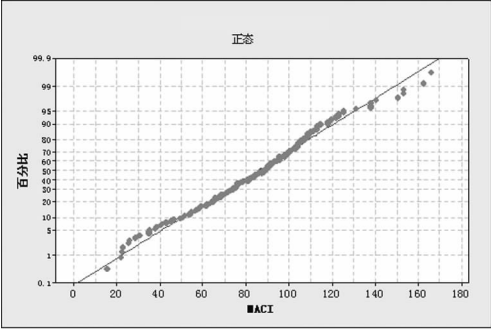


图 2 Macisaac 的概率图

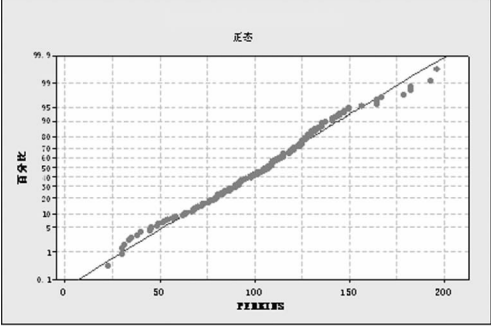


图 3 Perkins 的概率图

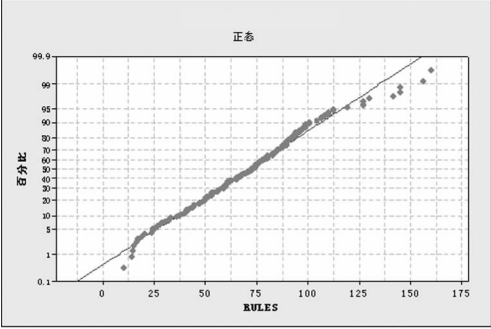


图 4 Rules 的概率图

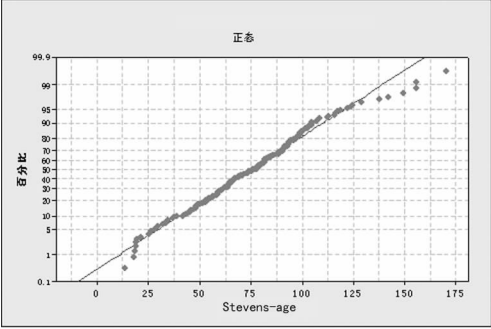


图 5 Stevens-age 的概率图

表 2 六个估算公式比较情况

eGFR	总均值	1期均值	2期均值	3期均值	4期均值	5期均值
MDRD	88.16	120.6	75.4	47.0	24.3	12.6
Macisaac	85.89	103.3	83.2	59.6	29.7	31.2

续表 2 六个估算公式比较情况

eGFR	总均值	1 期均值	2 期均值	3 期均值	4 期均值	5 期均值
Perkins	103.90	124.0	100.9	73.6	39.1	40.9
Rules	71.50	89.0	68.0	45.6	19.8	21.7
Stevens-age	75.17	93.2	70.9	49.0	23.3	24.6
Stevens-Cr	82.32	109.1	73.2	46.5	22.3	15.1

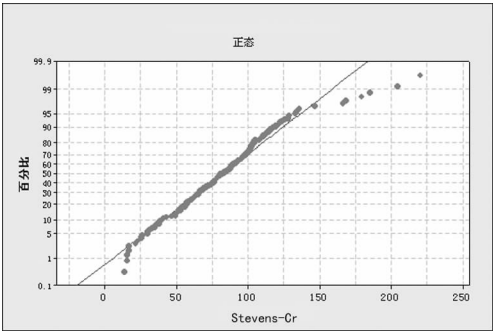


图 6 Stevens-Cr 的概率图

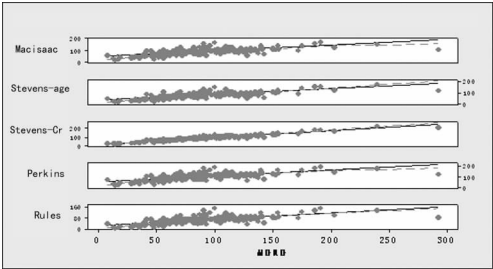


图 7 Macisaac、Stevens-age、Stevens-Cr、Perkins、Rules 与 MDRD 的矩阵图

3 讨 论

糖尿病患者是慢性肾脏疾病 (CKD) 的高危人群。正确的肾小球滤过率 (GFR) 是评价肾脏功能的重要指标。不同同位素标记所作的 GFR 仍然是金标准。但目前应用最广的是 4-MDRD 估算公式所作的 eGFR。建立在 Cys C 基础上的 eGFR 评估公式有很多。本文有目的地选取了 Macisaac、Perkins、Rule、Stevens 四个研究团队的公式, 前两者的研究对象分别采用 251 例和 30 例 2 型糖尿病患者, 后者选取 204 例和 3 418 例 CKD 患者。MDRD 公式则来源于多中心研究的 1 628 例 CKD 患者。MDRD 和 Stevens 公式使用 125I 的碘肽酸盐作为参考方法, Perkins 和 Rule 则采用非放射性同位素作 eGFR, Macisaac 用 99mTc-DTPA 标记作 GFR。

本文就基于 Cr 和 Cys C 作变量的这六个公式作 eGFR 之间的比较后发现, 六个公式均呈正态分布; 在 GFR 的五个分期中, 前三期中六个公式差异有统计学意义。那么, 是否可以界定 GFR 在 30[mL/(min×1.73 m⁻²)] 以上时, 可采用六个公式中的任何一个进行 eGFR 的计算。

以 MDRD 公式为参照, 以 Cys C 为变量的预估公式都与 MDRD 有很好的相关性。其中除 Stevens 公式外, 其他公式与 MDRD 显著相关。总均数间的比较, 以 Macisaac 的更接近 MDRD, Perkins 的估算值大于 MDRD; 在不同的分期内, 1、2 期时 Perkins、Macisaac 公式估算值均大于 MDRD 估算值, 3 期

时 Stevens 估算公式与 MDRD 的值相近。有文献报道, 糖尿病血肌酐正常的肾损伤早期, MDRD 可能无法正确估计 GFR, 尤其在 GFR 大于 60[mL/(min · 1.73 m⁻²)] 的患者中会被低估。因此, 在 1、2 期, Cys C 为变量的预估公式可能好于 MDRD 方程。MDRD 方程是根据严重肾衰竭患者的数据得到的, 可能估算 GFR 最佳范围 20~60[mL/(min · 1.73 m⁻²)], 最适 GFR 是 40[mL/(min · 1.73 m⁻²)] 左右^[12-16]。在 30~60[mL/(min · 1.73 m⁻²)], 可以使用 Steven 的估算公式作为补充。

本文中, 血清 Cys C 水平开始增高出现在 GFR 轻度降低期, 这个区域是肌酐的盲点范围, 即血清肌酐水平可以表现在正常范围内^[17], 提示在肾脏功能正常的糖尿病早期, 血清 Cys C 水平比肌酐更敏感。因 Cys C 类似于 β₂、α₁ 微球蛋白和最近发现的 β 痕迹蛋白, 作为小相对分子质量的内生性蛋白, 有恒定的产生速率, 不受饮食、营养状况、炎症和恶性疾病的影响^[18-19], 但 Cys C 受校准品的溯源、检测方法无法统一等的限制。目前 Cys C 的检测有颗粒增强胶乳透射比浊和免疫透射比浊, 两方法之间没有统一的参考标准^[20]。最近有报道^[21], 1 型糖尿病人群高血压的发生率与血清 Cys C 的水平有关, 但其潜在的生物学机制未能阐明, 可能 Cys C 在肾损伤早期更敏感。因此, 应该肯定的是在 Cys C 基础上的估算公式是能够等同于 MDRD 方程的, 它们之间可以相互参考和补充。使用这些估算公式对于糖尿病患者在肾脏功能的分级、调整药物剂量等方面有着重要的作用。在 GFR 的五个分期中, 建议在 60~90[mL/(min⁻¹ · 1.73 m⁻²)] 时检测 Cys C 水平, 在此基础上可以采用 Perkins、Macisaac 的估算公式计算 eGFR。在 30~60[mL/(min · 1.73 m⁻²)] 这一区间内, 可以采用以 Cys C 为变量的 Steven 估算公式和 MDRD 方程作 eGFR。用 Macisaac 的估算公式可能更适用于全段 GFR。

作者认为, 在 Cys C 检测的标准化基础上, 进一步扩大受检 2 型糖尿病人群样本量, 建立较为准确的糖尿病人群以 Cys C 为计算变量的预估公式, 包括全段通用的和各个分期内的 eGFR, 并联合 MDRD 方程能更好地为临床服务。

参考文献

[1] American Diabetes Association Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32: S33-34.

[2] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, 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): 461-470.

[3] Lewis J, Agodoa L, Cheek D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(4): 744-753.

[4] Vervoot G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoal buminuric diabetic patients; validity of a new(MDRD) prediction equation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(11): 1909-1913.

[5] Ibrahim H, Mondress M, Tello A, et al. An alternative formula to the cockcroft-gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 1051-1060.

[6] Mussap M, Dalla VM, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 2002, 61: 1453-1461.

[7] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3 418 individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 395-406.

[8] Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C and creatinine-based methods[J]. *Diabetologia*, 2006, 49: 1686-1689.

[9] Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(5): 1404-1412.

[10] Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 399-405.

[11] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3 418 individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 395-406.

[12] Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2140-2144.

[13] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and

in chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 929-937.

[14] Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al. Performance of the cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(2): 242-252.

[15] Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 707-711.

[16] Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(1): 112-119.

[17] Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts[J]. *Clin Chem*, 1992, 38(10): 1933-1953.

[18] Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker [J]. *Adv Clin Chem*, 2000, 35: 63-99.

[19] Filler G, Bkenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38: 1-8.

[20] Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the dade behring N latex cystatin C assay on the dade behring nephelometer II system[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999, 59(1): 1-8.

[21] Sahakyan KA, Barbara EK. Serum cystatin C and the incidence of hypertension in type 1 diabetes mellitus[J]. *AM J Hypertension*, 2011, 1: 59-63.

(收稿日期: 2011-10-09)

(上接第 161 页)

血, 制备溶血液进行 GAPDH 活性检测。

许多文献报道, 测定血中 GAPDH 采用的标本为血清, 并且要求在 1 h 内检测。由于血清制备操作较繁琐, 时间较长, 不容易做到所有样本制备条件的一致性。本方法直接测定溶血液中酶的活性, 省去了血清制备过程血液凝固时间, 取血量、样本采集操作简单易行。实验结果表明, 血清和全血检测结果反映 GAPDH 酶催化反应进程曲线趋势一致, 同时, 全血检测方法比血清检测方法的变异系数小(3.15%与 7.14%), 重复性较好。

综上所述, 采用改良全血 GAPDH 检测方法不仅与血清检测方法相似, 而且重复性较好, 方法稳定, 操作简单, 对动物的创伤小。采集 20 μ L 全血即可进行相关活性检测分析, 明显减少取血量。对于小型实验动物(如小鼠等)也可以进行全血 GAPDH 活性变化的动态观察, 在临床及科研中具有广阔的应用前景。

参考文献

[1] 司国爱, 欧松, 郑希明, 等. 膳食结构对居民健康的影响调查[J]. *应用预防医学*, 2006, 12(3): 149-151.

[2] Larissa S, Kerri L, Batra, et al. Medical implications of hyperuricemia[J]. *Med Health/Rhode Island*, 2009, 92(11): 353-355.

[3] 张冰, 刘小青. 鹌鹑高尿酸血症高甘油三酯模型塑造[J]. *中国病理生理杂志*, 2003, 19(8): 1148-1150.

[4] 王坤, 瞿韬, 左砚琴. 3-磷酸甘油醛脱氢酶[M]. 重庆: 科学技术文献出版社重庆分社, 1989: 240-244.

[5] Burke JR, Enghild JJ, Martin ME, et al. Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH [J]. *Nat Med*, 1996, 2: 347-350.

[6] Kish SJ, Lopes-Cendes I, Guttman M, et al. Brain glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity in human trinucleotide repeat disorders[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55: 1299-1304.

[7] Tabrizi SJ, Cleeter MWJ, Xuereb J, et al. Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain[J]. *Ann Neurol*, 1999, 45: 25-32.

[8] Epner DE. There are multiple forms of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in prostate cancer cells and normal prostate cells[J]. *Prostate*, 1996, 28: 372-378.

[9] Ripple MO, Wilding G. Alteration of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity and messenger RNA content by androgen in human prostate carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 1995, 55: 4234-4236.

[10] Meyer-Siegler K, Mansur NR, Wurzer JC, et al. Proliferation-dependent regulation of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase/uracil DNA glycosylase gene in human cells[J]. *Carcinogenesis*, 1992, 13: 2127-2132.

(收稿日期: 2011-10-11)