

## • 临床检验研究 •

## GFR 评估方程在不同人群中应用的一致性评价

曾宪飞<sup>1</sup>, 马勇志<sup>2</sup>, 谈 昀<sup>1</sup>, 李军民<sup>1</sup>, 王小刚<sup>1</sup>

(武警陕西省总队医院:1. 检验科;2. 医务处, 西安 710054)

**摘要:**目的 采用 pearson 相关分析、Bland-Altman 图及 Bradley-Blackwood 检验评价 Cockcroft-Gault 方程(CG 方程)和 MDRD 方程 5 估算肾小球滤过率(GFR)的相关性和一致性。方法 依据患者资料和临床诊断将纳入人群分为 4 组:健康人组、老年人组、单纯肥胖组和慢性肾脏病(CKD)组。碱性苦味酸法测定血清肌酐,CG 方程和 MDRD 方程 5 计算 GFR,在各组的估算结果间进行简单相关分析和 Bland-Altman 分析,绘制一致性限度(limits of agreement)作为评价一致性的指标。同时,采用相同方法评价当血清肌酐水平发生较大变化时,两方程估算值变化的一致性。结果 两方程在不同人群的 GFR 估算值具有线性相关关系;Bland-Altman 分析表明,不同人群中,两方程估算结果差值具有临床意义,其估算 GFR 的一致性较差。并且,在病情发生变化时,运用不同方程估算 GFR 变化量间的差异不能被临床接受,一致性差。结论 CG 方程和 MDRD 方程 5 估算 GFR 的一致性较差,估算结果不具有等价性、可替代性,但估算值间具有相关性。

**关键词:**肾小球滤过率; MDRD 方程; CG 方程; 一致性; Bland-Altman 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)04-0417-03

**Concordance analysis of GFR evaluation equations in different populations**Zeng Xianfei<sup>1</sup>, Ma Yongzhi<sup>2</sup>, Tan Yun<sup>1</sup>, Li Junmin<sup>1</sup>, Wang Xiaogang<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Division of Medical Affairs, Shanxi Province Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Xi'an 710054, China)

**Abstract: Objective** To assess the agreement of estimated GFR (eGFR), determined by CG equation and MDRD equation 5 in different populations. **Methods** According to clinical documents and diagnosis, enrolled subjects were divided into four groups. Serum creatinine was detected by picric acid method, estimated GFR was determined by CG equation and MDRD equation 5 recommended by Chinese eGFR Investigation Collaboration. Bland-Altman analysis and Pearson's correlation analysis were performed to evaluate the relationships between the eGFR in same group. In Bland-Altman plot, the agreement of two equations was decided by the limits of agreement. The cases that serum creatinine changed significantly were collected. The changes of eGFR caused by the changes of serum creatinine were analyzed by Bland-Altman plot and Pearson's correlation analysis. **Results** Pearson's correlation analysis showed that the eGFR, resulting from different equations, presented good correlation. However, Bland-Altman analysis indicated that there was significant bias in the four groups and the changes of eGFR, determined by two equations, was not consistent, when serum level of creatinine changed significantly. **Conclusion** In different populations, the eGFR, acquired by using CG equation and MDRD equation 5 might be not consistent, but could be correlative.

**Key words:** glomerular filtration rate; MDRD equation; CG equation; agreement; Bland-Altman analysis

全国 eGFR 课题协作组推荐使用 MDRD<sup>[1]</sup>校正后“方程 4”或“方程 5”作为估算肾小球滤过率(GFR)的方法<sup>[2]</sup>,而一些文献证实 Cockcroft-Gault 方程(CG 方程)更适合中国人<sup>[3-4]</sup>,实际临床运用中如何选择,仍然存在争议。本文运用线性相关和 Bland-Altman 分析探讨两个方程在不同人群中应用的一致性,并观察在血清肌酐水平发生变化时,评价方程估算值变化的一致性,旨在为临床应用中估算方程的选择提供线索。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择本院 2009 年 10 月至 2010 年 10 月住院患者和体检者,纳入人群包括健康成人(依据本院体检结果,排除糖尿病、高血压、高血脂、肝病、肾病及其他系统疾病,年龄 18~65 岁)、健康老年人[年龄(72.3±10.3)岁,范围 66~79 岁]、单纯肥胖者(BMI>28,年龄 20~50 岁)<sup>[5]</sup>、慢性肾脏病(CKD)患者(诊断标准参照 K/DOQI 指南,年龄 18~63 岁)<sup>[6]</sup>,共 279 例,作为评价方程一致性的研究对象。同时,收集住院期间血清肌酐发生较大变化(Ser 增高大于初次测定值的 25%以上)病例 47 例,其中 CKD 27 例,糖尿病 11 例,高血压 9 例,观察方程估算值变化的一致性。排除标准:急性肾功能损伤,高度水肿,大量胸水、腹水,严重肝脏疾病,截肢,使用糖皮质激素、利尿剂和其他影响血肌酐药物(如西米替丁等)患者。

**1.2 方法**

**1.2.1 血清肌酐测定** 碱性苦味酸法(Hitachi 7060 型全自动生化分析仪)检测 SCr,试剂为瑞士科美生物有限公司产品,测定前、中、后,室内质控符合本室标准<sup>[7]</sup>(高、中值测定质控规则分别为:Westgard 规则  $1_{3s}/2_{2s}/4_{1s}/10_x$  和  $1_{3s}$ )。

**1.2.2 CG 方程估算 GFR** 将 SCr 值、受试者体质量、年龄、体表面积(BSA)代入 CG 方程,求得 GFR 估算值,记作 eGFR1, C-G 公式(BSA 校正)<sup>[8]</sup>:  $eGFR1 [mL \cdot \min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}] = [140 - \text{年龄}(\text{岁})] \times \text{体质量}(\text{kg})(\text{女性} \times 0.85) / [SCr(\text{mg/dL}) \times 72] \times 1.73 / BSA$ (SCr 单位换算:  $1 \mu\text{mol/L} = 0.0113 \text{mg/dL}$ ),采用 DuBois 公式<sup>[9]</sup>计算 BSA,  $BSA(m^2) = 0.007184 \times \text{体质量}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身高}(\text{cm})^{0.725}$ 。

**1.2.3 MDRD 方程 5 估算 GFR** 运用全国 eGFR 课题协作组推荐方程 5(苦味酸法)<sup>[2]</sup>估测 GFR,记作 eGFR2,方程 5:  $eGFR2 [mL \cdot \min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}] = 175 \times SCr(\text{mg/dL})^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}(\text{女性} \times 0.79)$ 。

**1.2.4 计算 SCr 变化后 eGFR 变化值** 由于比较的两个方程中,体质量、年龄所占的权重不同,故实验中选择住院期间 1 年内、体质量未发生显著变化(<2%),但 SCr 具有明显增加的病例作为研究 eGFR 变化是否一致的对象。eGFR 变化值为 SCr 变化后同一方程估算值的差值,分别记作: eGFRa (CG 方程变

化值)和 eGFRb (方程 5 变化值)。

**1.3 统计学处理** 计量资料数据均以  $\bar{x} \pm s$  方式表示,对不同人群的两方程估算值进行 Pearson 相关分析,描述方程估算值间关系;采用 Bland-Altman 分析或 Bradley-Blackwood 检验描

述方程估算值间的一致性以及方程估算 GFR 变化的一致性。

**2 结 果**

**2.1** 依据 CG 方程及 MDRD 方程 5,不同人群 eGFR 结果 [ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]及基本资料见表 1。

表 1 不同人群 eGFR 估算值

组别	例数(n)	年龄(year)	体质量(Kg)	BSA(m <sup>2</sup> )	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	eGFR1	eGFR2
健康人组	82	37.3±12.0	62.5±8.3	1.71±0.13	86.5±11.0	86.7±14.3	87.4±14.0
老年人组	88	70.8±4.4	61.1±7.0	1.69±0.11	94.8±11.9	53.2±8.2	69.2±11.0
CKD 组	53	45.4±12.3	59.9±9.3	1.67±0.15	393.2±155.3	19.6±8.7	15.8±8.6
单纯肥胖组	56	29.3±7.0	79.1±5.1	1.88±0.10	92.8±7.7	100.4±13.2	83.9±13.4

**2.2 Pearson 相关分析** 以 eGFR2 为 Y, eGFR1 为 X, 直线相关分析不同人群两种估算方法间的关系。结果表明,健康人组 ( $Y=0.9434X+5.6453, r^2=0.8071, P<0.05$ )、老年人组 ( $Y=1.0904X+11.272, r^2=0.6682, P<0.05$ )、CKD 组 ( $Y=0.9455X-2.7211, r^2=0.9150, P<0.05$ )、单纯肥胖组 ( $Y=0.9832X-14.779, r^2=0.9406, P<0.05$ ) 中,两个估算方程的结果均呈线性相关关系。

**2.3 eGFR 一致性分析** 以两估算结果差值 Difference(eGFR2-eGFR1) 对应均值 Average[(eGFR2+eGFR1)/2] 绘制 Bland-Altman 散点图, Bland-Altman 回归均显示  $P>0.05$ , 认为 Difference 与 Average 独立, 可计算一致性限度, 即 Difference 的 95% 参考范围评价结果的一致性。血清肌酐测定值对于方程估算产生较大影响<sup>[10]</sup>, 本组针对不同肌酐水平自行建立 eGFR 临床测试可接受限, 根据美国 CLIA'88 能力验证计划的分析质量要求, 肌酐的允许总误差 (TEa) 为: 靶值 ± 15%, 依

据 1/2CLIA'88 TEa, 本室 SCr 医学决定水平 141.6  $\mu\text{mol/L}$ 、531.0  $\mu\text{mol/L}$ , 以及本研究中不同人群的年龄、体质量、BSA 均值, 按照两方程 (女性) 分别计算不同人群 eGFR 的允许误差, 以较低的 eGFR 允许误差作为临床测试可接受限, 见表 2, 如一致性界限内的最大差值超过临床测试可接受限, 则认为差异不可接受。健康人组两方程的 Bland-Altman 分析中, 3/82 位于一致性界限外, 界限内的最大差值 11.5 相对于两种方法估算的平均值 87.1, 偏移相当于均值的 14%, 且最大差值大于临床测试可接受限 8.6, 认为差异具有实际专业意义, 两个方程估算健康人 GFR 不具有良好一致性。在其余 3 组人群中, 一致性界限内的最大差值 28.1、-7.4、-21.0, 分别相当于两方程估算 eGFR 均值的 46%、42%、23%, 且一致性界限内的最大差值均大于各组人群的临床测试可接受限, 认为, 两方程在上述人群中估算 eGFR 的偏移在临床上不能接受, 两种方法不具有良好的一致性。

表 2 CG 方程、MDRD 方程 5 估算 eGFR 的临床测试可接受限及 Bland-Altman 分析

组别	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	1/2 SCr TEa(相应医学决定水平 7.5%)	eGFR1 可接受限	eGFR2 可接受限	eGFR 临床测试 可接受限	Bland-Altman 一致性限度	一致性限度内 最大差值
健康人组	86.5±11.0	10.6	8.6	9.9	8.6	(-10.5, 11.9)	11.5
老年人组	94.8±11.9	10.6	4.8	7.4	4.8	(3.6, 28.6)	28.1
CKD 组	393.2±155.3	39.8	2.4	2.4	2.4	(-8.8, 1.2)	-7.4
单纯肥胖组	92.8±7.7	10.6	8.8	9.0	8.8	(-22.9, -10.1)	-21.0

**2.4 eGFR 变化的一致性分析** 绘制 eGFRa、eGFRb 一致性分析的 Bland-Altman 散点图, 观察同一患者血清肌酐发生变化时, 两方程估算 GFR 的一致性, 判断两方程用于患者病情监测方面的一致性。Bland-Altman 回归显示  $P<0.05$ , 表明 Difference 随 Average 的增大具有变化趋势, 此时, 系统误差不再恒定, 一致性限度判断一致性并不妥, 应用 Bradley-Blackwood 检验判断一致性, 结果显示, Bradley-Blackwood 检验  $P<0.05$ , 拒绝零假设, 即认为 eGFRa、eGFRb 的均值和标准差存在差异, 两方程在监测病情变化方面不具有良好的一致性。

**3 讨 论**

GFR 是公认的临床判断肾脏功能的良好指标, 也是 CKD 患者临床分期的重要依据。目前, 准确测定 GFR 主要通过菊粉清除法及同位素测定等, 其中, 菊粉清除法为 GFR 测定“金标准”, 但这些方法操作繁琐, 价格昂贵, 推广难度大, 美国慢性肾脏病及透析临床实践指南 (K/DOQI) 推荐 CG 方程、MDRD 方程估算 GFR。由于 MDRD 方程引入了种族因素, 2006 年, 全国 eGFR 课题协作组推荐中国人应采用 MDRD 方程 5 (Scr 测定为碱性苦味酸法, Hitachi 全自动生化分析检测系统) 估算 GFR, 但 CG 方程和 MDRD 方程 5 在不同人群的实际应用中是否具有一致性, 有待证实。

Bland-Altman 分析是评价一致性的良好方法<sup>[11-13]</sup>, 如果两组结果的差值与均值是独立的, 可通过一致性限度, 即差值的 95% 参考值范围评价结果间的一致性, 绝大多数差值都位于该区间内, 如果位于一致性界限内的差值在临床上不具有实际专业意义, 则认为两种方法具有较好的一致性, 此时, 一致性限度可同时反映系统误差和随机误差, 该方法已在国外的研究中广泛应用<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果表明, 不同人群中, 两个方程的估算结果间均具有线性相关性; 两方程在本文讨论的健康人群、老年人、CKD 患者、单纯肥胖人群中, 估算 GFR 的一致性较差, 不具有临床等价性, 并且, 在病情监测方面, 两方程估算的 GFR 变化量同样不具有良好一致性, 证明 CG 方程和 MDRD 方程 5 应用的等价性和可交换性差, 在肾脏功能的判断与监测、CKD 分期等方面, 不能相互替代。究其原因, 本组认为, 最重要的是两方程不同的基本出发点和适用范围。C-G 公式引入了体质量、年龄、SCr、BSA 及性别, 其适用范围为 18 岁以上肾功能正常或轻度损伤人群, 而 MDRD 公式是 Levey 等<sup>[16]</sup> 利用 CKD 患者资料拟合而来, 理论上, 最适人群为 GFR 值在  $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  以内的成年 CKD 患者, 本组运用的 MDRD 方程 5 为全国 eGFR 课题组在此基础上的改良公式, 引

入参数为年龄、SCr、性别,并且,两方程内相同参数在公式中的权重不同,产生不可接受的偏倚是可以理解的。GFR 预测方程均由统计学回归而来,缺乏生理学基础,如 MDRD 方程在 GFR 接近正常时预测结果偏低,在肾功能衰竭时则高估 GFR<sup>[17]</sup>,评价预测方程在不同人群中应用的一致性为方程选择的重要依据,针对特定人群、相应的肌酐测定方法选择方程可能是最佳方案。

本组通过 Bland-Altman 分析认为,在实际应用中,CG 方程和 MDRD 方程 5 估算 GFR 的一致性较差,估算结果不具有等价性、可替代性,但具有线性相关关系;同时 Bradley-Blackwood 检验表明,在监测病情的运用中,两方程估算结果的变化不一致。两种方法的准确性评价,以及哪一方方程更适合于相应人群,仍然需要设定参考实验进行验证。

参考文献

[1] Levey AS, Bosch JP, Levis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum cteatinine: a new prediction equation[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(3): 461-470.  
 [2] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 10(22): 589-595.  
 [3] 李彪, 齐海梅, 裕东洁, 等. Cockcroft-Gault 公式和简化 MDRD 公式估算老年人肾功能准确性的比较研究[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 2(1): 97-100.  
 [4] 毕增祺, 徐红, 主理群, 等. 对几种测定老年人肾小球滤过率方法的评估[J]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(1): 25-28.  
 [5] 冯翔. 肥胖[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 9-11.  
 [6] Eknayan G, Levin N. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guideline: Update 2000. Foreword[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1 Suppl 1): S5-S6. Erratum in: Am J Kidney Dis, 2001, 38(8): 917.  
 [7] 曾宪飞, 谈询, 叶维莉, 等. 操作过程规范图在生化室内质控中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(1): 86-88.

[8] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 17(1): 77-88.  
 [9] DuBios D, DuBios EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known[J]. Arch Intern Med, 2006, 17(7): 863-871.  
 [10] Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate[J]. N Engl J Med, 2006, 354(23): 2473-2483.  
 [11] Najib Aziz, Michael RI, Sally SD, et al. Interpreting method comparison studies by use of the Bland-Altman plot: reflecting the importance of sample size by incorporating confidence limits and pre-defined error limits in the graphic[J]. Clinical Chemistry, 2004, 50(11): 2216-2222.  
 [12] 周欣, 曾山, 李贺, 等. 圆偏振光与线偏振光对心肌细胞外基质组织学分析的一致性研究: Bland-Altman 分析[J]. 武警医学院学报, 2008, 17(6): 477-480.  
 [13] 包安裕, 李艳. 床旁血气分析仪检测急诊重症患者血红蛋白浓度的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(1): 73-74.  
 [14] Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies[J]. Stat Methods Med Res, 1999, 8(2): 135-160.  
 [15] Dewitte K, Fierens C, Stockl D, et al. Application of the Bland-Altman plot for interpretation of method comparison studies; a critical investigation of its practice[J]. ClinChem, 2002, 48(5): 799-801.  
 [16] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(3): 461-470.  
 [17] Hallan S, Asberg A, Lindberg M, et al. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(1): 84-93.

(收稿日期: 2011-10-11)

(上接第 416 页)

为 3%, 而大于 7.8 mmol/L 者为 12%, 说明在体检人群中尿酸阳性者血糖并不一定增高。表 2 探讨不同阳性程度的尿酸酮体与年龄的关系, 发现尿酸主要出现在 20~50 岁年龄段中, 50~80 岁者尿酸酮体阳性的较少, 经统计分析, 差别有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 不排除 50~80 岁年龄段体检者较 20~50 岁年龄段体检者相对少的原因。

血糖不高, 出现酮尿原因可能是体检者处于应激状态、对空腹概念不明确而禁食过久及年轻人生活不规律、不按时吃饭、爱吃高脂零食等, 女性则可能是因为减肥、过瘦或妊娠反应。有研究<sup>[4]</sup>指出妊娠期妇女基础酮体水平增高, 且禁食后酮体水平急剧升高, 约 30% 妊娠妇女首次晨尿标本尿酸酮体呈阳性。血糖升高, 如糖尿病由于未控制或治疗不当, 尿酸酮体增高而引起酮症酸中毒, 尿酸酮体检查有助于糖尿病酮症酸中毒早期诊断。但应注意, 当患者肾功能严重损伤<sup>[5]</sup>, 肾阈值增高时, 尿酸酮体排出反而减低, 甚至完全消失。当患者肾功能正常, 糖尿病酮症酸中毒早期病例中, 主要酮体成分是  $\beta$ -羟丁酸<sup>[6]</sup> (一般试带法无法测定), 而乙酰乙酸很少或缺乏, 此时测得结果可导致对总酮体量估计不足; 当症状缓解之后,  $\beta$ -羟丁酸转变为乙酰乙酸, 反而使乙酰乙酸含量比急性期早期增高, 此时易造成对病情估计过重。因此, 必须注意病程发展, 并与临床医生共同分析测定结果, 可进一步检查血酮体。

年轻人工作压力较大、生活不规律、经常不吃早饭、爱吃零食, 或者因减肥、偏瘦造成过度饥饿出现尿酸酮体增高<sup>[7-10]</sup>。年龄较大的人工作较稳定、生活有规律、营养充足、搭配合理, 偶尔空腹一次不会引起尿酸酮体增高。不良的生活方式及长期的

超负荷紧张工作, 很容易发生疾病。所以年轻人应注重生活质量, 按时饮食, 科学饮食, 增强体质。

参考文献

[1] 马中亮, 章毅, 李文华, 等. 检测血  $\beta$ -羟丁酸对糖尿病酮症酸中毒的诊断和治疗意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2005, 15(7): 635-636.  
 [2] 熊立凡, 李树仁. 临床检验基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 134-135.  
 [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 163-165.  
 [4] Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Sweet success, but an acid aftertaste[J]. N Engl J Med, 1991, 325(8): 959-960.  
 [5] Foreback CC. 8-Hydroxybutyrate and acetoacetate levels[J]. Am J Clin Pathol, 1997, 108(5): 602-604.  
 [6] 张常武. 尿酸和酮体检测原理及其意义简介[J]. 中国乡村医药杂志, 2004, 11(1): 58-60.  
 [7] 白云. 对 1106 例体检人员的尿酸酮体测定分析[J]. Chin J Convalescent Med, Feb, 2008, 17(2): 121-122.  
 [8] 王苏平. 空腹乘坐长途汽车后对尿酸酮体的检测分析[J]. 旅行医学科学, 2009, 15(1): 26-27.  
 [9] 万传远, 刘文龙, 孟秀琴. 煤矿职工作业后尿酸酮体检测[J]. 职业卫生与病伤, 2009, 24(2): 240.  
 [10] 王冬环, 赵月霞, 尉秀荣. 糖尿病患者血 D-3-羟丁酸与尿酸酮体关系的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(5): 479-480.

(收稿日期: 2011-10-14)