

• 临床检验研究论著 •

# 基于胱抑素 C 的肾小球滤过率评估方程的建立与验证

李辉军,熊志刚,汪俊,程黎明<sup>△</sup>

(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科,湖北武汉 430030)

**摘要:**目的 以疑似肾脏病患者为研究对象建立基于血浆胱抑素 C(Cystatin C)的肾小球滤过率(GFR)评估方程,并对其适用性评价。**方法** 收集 2011 年 10 月至 2012 年 4 月在该院核医学科进行 GFR 检查的肾功能受损患者样本 200 例,男 113 例,女 87 例,记录患者性别、年龄、身高、体质量及临床资料等,并分为模型组和模型验证组。应用<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 清除法测定 GFR(mGFR),酶法测定血浆肌酐(pCr)浓度,胶体金颗粒免疫分析法(SPIA)测定血浆 Cystatin C(pCys-C)浓度,比较 pCr 和 pCys-C 分别与 mGFR 的相关性,并在模型组利用多重线性回归模型以与 mGFR 相关性较好的 pCys-C 建立适于肾功能受损患者的 GFR 的评估方程(eGFR),采用模型验证组来验证建立的 GFR 评估方程的准确性并与同类的 Hoek 模型和 Orebro 模型来进行适用性比较。**结果** 根据模型组 pCys-C 和 mGFR 的数据进行统计学处理,得到 GFR 预估方程为  $eGFR = 60.873/pCys-C + 10.863$ 。经检验,模型所得 eGFR 与模型验证组 mGFR 分布无差异,本研究预测模型的 30% 和 50% 准确性高于 Hoek 模型和 Orebro 模型,准确度较好。**结论** 本模型与同类研究所得到的基于 Cystatin C 的 eGFR 预测模型相比,有较好的预测能力,可尝试用于临床肾功能受损患者 GFR 水平的预测。

**关键词:**胱抑素 C; 肾小球滤过率; 肌酐; 评估方程

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)05-0562-03

## Establishment and validation of an estimating formula for glomerular filtration rate based on Cystatin C

Li Huijun, Xiong Zhigang, Wang Jun, Cheng Liming<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

**Abstract: Objective** To develop an estimating formula for glomerular filtration rate (GFR) based on Cystatin C in patients with nephropathy. **Methods** 200 cases of patients with nephropathy who had examinations of kidney function tests in Tongji hospital Nuclear Medicine department from October 2011 to April 2012 have been enrolled. The patients were randomly divided into model group and model validation group and their gender, age, height, weight and related clinical data were recorded. The mGFR obtained from <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance rate was used as a reference rate value of GFR. Plasma creatinine (pCr) was detected in enzyme method and the plasma Cystatin C (pCys-C) in Sol particle immunoassay. Compared the correlation of pCr C and pCys-C with mGFR respectively, used multiple linear regression model to establish the prediction model which is suitable for estimating the eGFR of suspected patients with nephropathy based on pCys-C, which is more related to mGFR in model group. Meanwhile made Comparison and evaluation of applicability between Model validation group and its congeneric models (Hoek model and Orebro model). **Results**

With standardised countdown conversion, pCys-C showed linear correlation with mGFR. The formula was  $eGFR = 60.873/pCys-C + 10.863$ . No significant difference was found between the distribution of eGFR and mGFR. Our formula had an accuracy of 30% and 50%, which were no less than those obtained from Hoek and Orebro formula. The new formula also had acceptable bias and high precision. **Conclusion** The GFR prediction formula we established has a good prediction performance as compared with other formula, which could attempt to be used in measuring GFR in patients with nephropathy.

**Key words:** Cystatin C; glomerular filtration rate; creatinine; estimating formula

慢性肾脏疾病已成为世界公共健康问题,因其高发病率、高医疗费用、高并发症及高病死率而受到重视。肾小球滤过率(GFR)下降是诊断 CKD 的一项重要指标,美国肾脏疾病及透析的临床实践(K/DOQI)<sup>[1]</sup>强调了解 GFR 的重要性。但怎样方便、快捷、准确地获得 GFR 仍是临床研究者的奋斗目标。GFR 指单位时间内经肾小球滤出的血浆量,但它不能直接测量,只能通过某些物质的肾脏或血浆清除率来表示。近年来一系列研究发现,胱抑素(Cystatin C)可以作为一个反映 GFR 变化的理想内源性标记物,在此基础上开发了一些单独基于血清

中 Cystatin C 浓度来估算 GFR 的方程模型(Hoek, Orebro, Le Brican, Filler, Larsson, Grubb, Rule, Lesley A)<sup>[2-9]</sup>,上述研究采用的方法和对象均不完全相同,得到的结果也存在一定差异,因此有必要在国内进行类似的研究。

本研究以<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 动态法测定的 GFR 为参考标准,酶法测定血浆肌酐(pCr)浓度,胶体金颗粒免疫分析法(SPIA)测定血浆胱抑素 C(pCys-C)浓度,比较 pCr 和 pCys-C 分别与 mGFR 的相关性,在模型组利用多重线性回归模型以与 mGFR 相关性较好的 pCys-C 建立适于肾功能受损患者的 eGFR 的预

测模型,并与相似研究背景的预测模型相比较,来对本研究建立的 eGFR 预测模型进行适用性评价。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 2011 年 10 月至 2012 年 4 月在本院核医学科进行<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 动态法测定 GFR 的 200 例各种肾脏病患者的血浆样本,其中男 113 例,女 87 例;平均年龄(48.90±15.58)岁。

**1.2 仪器与试剂** (1)仪器:罗氏 Modular 全自动生化分析仪;(2)试剂:肌酐采用罗氏酶法试剂,配套罗氏多项生化校准品;Cystatin C 采用北京利德曼公司试剂,校准品采用 IFCC Cystatin C 一级参考物质 ERM-DA471<sup>[10]</sup>,委托利德曼公司代为购买。(3)mGFR:通过动态测定<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 清除率来得到:测试前半小时饮水 300 mL,检查时患者取卧位,采集后位影像。“弹丸”式肘静脉注射 222 Mbq 的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 即可进行动态采集,在 INFINIA 仪器(美国 GE 公司)上测定<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 的放射活性。测得的 GFR 的单位为 mL/min,用体表面积(BSA,m<sup>2</sup>)校正为 mGFR,单位为 mL/(min×173 m<sup>2</sup>)-1。mGFR=GFR×173/BSA,BSA 采用 Dubois 公式<sup>[11]</sup>计算:BSA=0.007184×体质量(kg)0.425×身高(cm)0.725。测定患者血浆样本 pCr、pCys-C 结果和 mGFR 数据,分别计算 pCr 和 pCys-C 与 mGFR 的相关系数,pCys-C 与 mGFR 的相关系数( $r=0.686$ )大于 pCr 与 mGFR 的相关系数( $r=0.580$ )。

**1.3 统计学处理** 运用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析,(1)将 pCys-C 和 pCr 分别与 mGFR 进行线性回归;(2)将纳入研究的 200 例患者首先以性别分层后,再用“随机数字表法”进行随机化分组,分为模型组和模型验证组;(3)将两组间性别、年龄、身高、体质量、BSA、BMI、Cr、Cystatin C、mGFR、各指标进行成组设计的两样本均数的比较, $P>0.05$  时认为两组间差异无统计学意义;(4)计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示;(5)用回归指标(复相关系数、决定系数、校正的决定系数、剩余标准差)描述模型优劣(复相关系数、决定系数、校正的决定系数越高,剩余标准差越小,表示建立的模型效果越好);(6)用方差分析进行回归模型的假设检验;(7)用非标准化残差分析剔除异常值;(8)用 P-P 概率图和标准化残差图检验二次拟合模型的残差分布和方差齐性;(9)用 spearman 相关和线性回归法描述 1/pCys-C 与 mGFR,和各方程所获 eGFR 与 mGFR 的关系;(10)用 eGFR 与 mGFR 的平均差值描述偏差,用偏差的标准差描述精确度,方程 eGFR 在 mGFR±30%、±50% 范围内的病例百分数代表各方程的准确性,用配对  $\chi^2$  一致性检验比较各公式准确性优劣。

**2 结果**

**2.1 分组** 肾功能受损患者依据临床资料分组情况见表 1。随机分组后的模型组和模型验证组各生理指标和检测指标间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),分组合理,可进行下一步研究。

**2.2 pCys-C 和 pCr 与 mGFR 相关性的比较** 将 pCys-C 数据与 mGFR 进行线性回归,其相关系数  $r=0.686$ ,相关关系有统计学意义( $P<0.05$ )。将 pCr 数据与 mGFR 进行线性回归,其相关系数  $r=0.580$ ,相关关系有统计学意义( $P<0.05$ )。pCys-C 与 mGFR 的相关系数大于 pCr 与 mGFR 的相关系数。

**2.3 Cystatin C 与 mGFR 的回归模型建立** 利用 1/pCys-C 与 mGFR 存在线性关系的基本原理,将 pCys-C 数据进行标准倒数变换后,与 mGFR 进行线性回归,其相关系数  $r=0.751$ ,相关关系具有统计学意义( $P<0.05$ )。将本研究纳入一个自变量(1/pCys-C)和一个因变量(mGFR)的多重线性回归分析,得到以下方程:mGFR=55.261/pCys-C+15.361。

模型复相关系数为 0.751、决定系数为 0.563、校正的决定系数为 0.559、剩余标准差为 14.290。但对回归模型的残差分析结果发现,随着 mGFR 的升高原始残差出现异常高值,故剔除 5 例异常值后,用剩余的 99 例数据重建回归模型并进行二次拟合,得到方程:mGFR=60.873/Cystatin C+10.863。模型的复相关系数为 0.820,决定系数为 0.673,校正的决定系数为 0.670;剩余标准差减小为 12.124,方程拟合效果较好。经残差的 P-P 概率图和标准化残差的残点图检验,模型残差大致呈正态分布,具方差齐性。因此将二次拟合后的 mGRE=60.873/pCys-C+10.863 作为验证模型,执行预测功能。

**2.4 模型适用性评价** 模型 eGFR 与 mGFR 的偏离度、精密度、准确度和相关性经模型验证组验证,本研究模型所获 eGFR 与 mGFR 相比差异无统计学意义,相关系数为 0.736,与 Hoek 和 Orebro 模型相比,偏差不大,精密度高。本模型公式与 Hoek 和 Orebro 公式准确度间配对卡方一致性检验结果表明,30%准确性的优劣次序依次为:本研究模型、Hoek、Orebro 模型( $P<0.01$ ),50%准确性的优劣次序依次为:本研究模型、Hoek、Orebro( $P<0.01$ )。见表 2。

表 1 患者临床资料分组情况表

项目	模型组	模型验证组	P
n	99	101	—
性别(男/女)	56/43	57/44	—
年龄(岁)	48.62±15.03	49.17±16.17	0.804
身高(cm)	162.63±13.06	162.50±10.72	0.94
体质量(kg)	61.37±11.66	60.45±13.32	0.604
BSA(m <sup>2</sup> )	1.65±0.20	1.64±0.22	0.655
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.21±3.78	22.65±3.42	0.275
pCr(μmol/L)	117.99±91.85	128.70±111.43	0.459
pCys-C C(mg/L)	1.67±1.03	1.73±1.04	0.7
mGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	56.96±21.51	55.07±24.36	0.563

—:无数据。

表 2 eGFR 模型适用性评价表

公式	eGFR	Bias	精密度(%)	P	30%准确性(%)	50 准确性(%)	r
本研究	55.53±24.36	-0.46	16.52	0.782	57.43	84.16	0.736
Hoek	54.63±24.47	0.44	17.76	0.806	44.55	69.31	0.736
Orebro	68.68±37.76	-13.61	25.81	0	26.73	46.53	0.736

表 3 基于 Cystatin C 的 eGFR 评估方程一览表

名称	研究例数	人群特征	Cystatin C 检测方法	方程
Hoek <sup>[2]</sup>	123	疑似肾脏病的成年人	PENIA	$eGFR = -4.32 + 80.35 \times 1/Cysc$
Orebro <sup>[3]</sup>	381	各种病患	HPLC	$eGFR = 124/Cysc^{-22.3}$
Le Brican <sup>[4]</sup>	25	肾移植患者	PENIA	$eGFR = 78 \times 1/Cysc + 4$
Filler <sup>[5]</sup>	536	各种肾病儿童患者	PENIA	$\text{Log}(eGFR) = 1.962 + 1.123 \times \text{log}(1/Cysc)$
Larsson <sup>[6]</sup>	100	成人病患	PENIA	$eGFR = 77.24 \times Cysc^{-1.2632}$
Rule <sup>[7]</sup>	460	CKD 以及肾移植患者	PENIA	$eGFR = 76.6 \times Cysc^{-1.16}$
Grubb <sup>[8]</sup>	536	成人和儿童病患	PETIA	$eGFR = 84.69 \times Cysc^{-1.68}$
Steven <sup>[9]</sup>	1 987	CKD 患者	PENIA	$eGFR = 76.7 \times Cysc^{-1.19}$

PENIA: 颗粒增强散射免疫比浊法; PETIA: 颗粒增强透射免疫比浊法; HPLC: 高效液相色谱法。

### 3 讨 论

菊粉清除率被认为是评价 GFR 的“金标准”，但菊粉不易获取，且价格昂贵操作繁琐，仅用于基础研究<sup>[12]</sup>。放射性核素标记物质 (<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA、<sup>51</sup>Cr-EDTA 等) 动态法测定 GFR 与菊粉清除率间有很好的相关性，目前被推荐作为测定 GFR 的参考标准。有研究证实<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 试验测定的 mGFR 和菊粉清除率相关性良好<sup>[13-14]</sup>，且临床最为常用。因此本研究应用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 肾显像快速测定 (Gates) 结果作为 GFR 参考值，所建模型具有广泛可比性。

除菊粉、碘海醇以及放射性核素标记物质等外源性标志物可反映 GFR 外，还有内源性标志物如肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、β<sub>2</sub>-微球蛋白 (β<sub>2</sub>-MG)、Cystatin C 等低相对分子质量的蛋白质等可作为肾小球滤过功能的指标。目前在临床上评价肾功能运用最广泛的仍然是 Cr，但 Cr 受肾小管分泌、年龄、性别、肌肉质量、运动量和饮食和检测方法的影响，在临床用于 GFR 评价时存在一定的局限<sup>[15]</sup>。

近年来 Cystatin C 被看作是具有上述几种特点的良好内源性指标，其浓度不受性别、年龄、炎症反应、肌肉活动、肿瘤、饮食摄入等因素影响<sup>[16]</sup>，被许多研究者用于 GFR 的研究，表 3 列出一些基于 Cystatin C 的一些评估方程。

本研究对象为肾功能受损患者，与 Hoek 和 Orebro 模型研究人群类似，Hoek 模型以<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 为参考方法，Orebro 模型以<sup>51</sup>Cr-EDTA 为参考方法。本研究与 Hoek 和 Orebro 模型均以放射性核素标记动态法测定的 GFR 为参考方法。各模型间若具有相似的模型建立基础，则其获得的 eGFR 会具有更好的相似性。在对基于 pCys-C 的公式筛选时，本研究模型和 Hoek 和 Orebro 模型具相似建立基础，故也基于 eGFR 与 1/Cystatin C 浓度成线性的原理而建立公式。

本研究模型对一个自变量 (mGFR) 和一个因变量 (1/pCys-C) 采用了多重线性回归模型的方法，得到  $eGFR = 60.873/pCys-C + 10.863$  的线性方程。Cystatin C 与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 动态法测定的 mGFR 间相关性为 0.82，且方程拟合效果较好。本模型与 Hoek 和 Orebro 模型准确度间配对卡方一致性检验结果表明：30% 准确性和 50% 准确性均优于 Hoek 和 Orebro 模型，即本模型适用性更好，体现了较好的预测能力。

有研究证实不同的 Cystatin C 检测方法会导致估计的 GFR 结果存在较大的差异<sup>[17]</sup>，因而存在许多不同的基于 Cystatin C 评估 GFR 的模型公式，这限制了其在 GFR 评估中的临

床应用价值<sup>[18-19]</sup>。可喜的是，国际临床化学和检验医学联合会 (IFCC) 下设的血清 Cystatin C 标准化工作组与国际参考物质测量所 (IRMM) 于 2010 年一起正式发布了世界上第一个 Cystatin C 有证参考物质 ERM-DA471/IFCC，本实验所得的 Cystatin C 检测结果也来源于直接采用该参考物质校准后，应该说检测结果是可靠的。而目前国内外主流 Cystatin C 诊断试剂生产厂商都陆续将自己的产品溯源到该参考物质，这将会大大加快 Cystatin C 检测结果的标准化和一致化进程，从而导致基于 Cystatin C 的 GFR 预估公式更加准确可靠。

由于研究期限及各种客观因素的限制，本研究样本数量相对不足，此次研究广泛针对各种肾脏病患，未分类进行研究，有赖于更进一步的研究来改进。另外本次实验中 Cystatin C 检测结果均来自于血浆样本，与大多数研究所采用血清样本不同。而国内外目前大多数实验室特别是大型实验室均倾向于在自动化仪器上采用血浆样本快速检测各种生化指标，血清和血浆 Cystatin C 检测结果是否存在差异也需要专门的研究来证实。

综上所述，本次研究初步建立了基于血浆 Cystatin C 的一个 GFR 预估模型  $eGFR = 60.873/pCys-C + 10.863$ ，经模型验证组验证，其适用性较之前国外发表的 Hoek 和 Orebro 模型更好，可尝试用于临床肾功能损伤患者的 GFR 评估。考虑到 GFR 的临床重要性和目前各种 eGFR 评估公式的缺陷，有必要在 Cystatin C 检测结果的标准化和一致化进行的同时开展类似于 MDRD 的大型研究<sup>[11]</sup>，来建立一个统一的基于 Cystatin C 预估 GFR 的方程，更好的为患者和临床服务。

### 参考文献

- [1] (美国) 国家肾脏基金会. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 65-70.
- [2] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(10): 2024-2031.
- [3] Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2005, 65(2): 111-124.
- [4] Le Brican T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma (下转第 567 页)

于 ICU 及呼吸内科、胸外科及神经内科等。

RAPD 技术是 1990 年由 Williams<sup>[10]</sup>、Welsh 和 McClelland<sup>[11]</sup> 建立的揭示基因多态性的分型方法,是在 PCR 基础上发展起来的一种分子生物学技术。由于其使用随机的单条引物,基因组 DNA 分子如发生片段插入,缺失或碱基突变,将造成引物特定结合位点的变化,使 PCR 产物的条带发生分子量与数目的改变;它的特异性较好,分析周期相对较短,且简易、稳定、可靠,也不需要特殊的试剂和生物材料,几乎适用于所有生物的分型,尤其是对一些尚未建立标准分型方法和缺乏血清型等方法的菌种的鉴定和分型特别实用。本研究中出现了 4 株全耐药株,对所有抗菌药物都耐药,但其基因型没有相似性。另外泛耐药株与泛耐药株之间,及敏感株与敏感株之间的基因型也是各有特点,并不一样。在本研究中检出了 5 对相同型别的菌株,分别来自于 ICU,呼吸内科,胸外科和神经内科病房,且发现是分离自不同的患者,时间只相隔 1~2 周,有可能说明在短时间内出现了科室内的规模流行。而其他的病区患者检出的 PA 菌株 RAPD 型别各不相同,表明各病区无交叉感染现象出现,为 PA 的医院感染的散发流行。

总之,RAPD 分型法稳定性较好,分型率、分辨率很高;最大特点是不需已知基因组系列即可进行分型,且该技术具有快速、简单、省时、省力等优点。因此,得到广泛应用。目前尚未对 RAPD 进行统一、标准化,因而难以对不同实验室 RAPD 结果以及流行菌株特征比较,这成为 RAPD 技术的不足之处。由于 PA 在自然界广泛存在,并通过多种途径传播,因此,医院要建立健全的消毒制度,实施严格的消毒措施。医护人员更要勤洗手,认真执行各项无菌操作,防止该菌在院内传播。

参考文献

[1] 朱德妹,汪复,胡付品,等. 2002 年上海地区医院细菌耐药性监测

[J]. 中华传染病杂志,2004,22(3):154-159.  
 [2] 王辉,陈民钧,倪语星,等. 2003~2004 年中国十家教学医院革兰阴性杆菌的耐药分析[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(12):1295-1303.  
 [3] 汪复. 2006 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国抗感染化疗杂志,2008,8(1):1-9.  
 [4] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(5):321-329.  
 [5] 朱德妹,汪复,胡付品,等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2011,11(5):321-329.  
 [6] 辛续丽,杨朵,王松雪,等. 铜绿假单胞菌院内感染分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(1):99-101.  
 [7] 吴祥林,肖丽霞,马东礼,等. 59 株铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(15):1782-1783.  
 [8] 周立新,张秀平,方滨,等. 重症监护病房感染患者铜绿假单胞菌的分离与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(7):807-808.  
 [9] 王继东,周丽珍,宫玲玲,等. 铜绿假单胞菌的多重耐药基因研究[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(3):241-244.  
 [10] Williams JG, Kubelik AR, Livak KJ, et al. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers[J]. Nucleic Acids Res, 1990,18(22):6531-6535.  
 [11] Welsh J, McClelland M. Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primers[J]. Nucleic Acids Res, 1990, 18 (24): 7213-7218.

(收稿日期:2012-11-23)

(上接第 564 页)

creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation[J]. Clin Chem,2000,46(8 Pt 1):1206-1207.  
 [5] Filler G, Lepage N. Should the schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula [J]. Pediatr Nephrol, 2003,18(10):981-985.  
 [6] Larsson A, Malm J, Grubb A, et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2004,64(1):25-30.  
 [7] 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.  
 [8] Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children[J]. Clin Chem, 2005, 51(8):1420-1431.  
 [9] 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.  
 [10] Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC [J]. Clin Chem Lab Med, 2010,48(11):1619-1621.  
 [11] 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.  
 [12] Traynor J, Mactier R, Geddes CC, et al. How to measure renal function in clinical practice[J]. BMJ, 2006,333(7571):733-737.  
 [13] Fischbaeh M, Graff V, Terzic J, et al. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children[J]. Pediatr nephrol, 2002,17(2):104-106.  
 [14] Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate[J]. Clin Chim Acta, 2000,297(1-2):55-66.  
 [15] Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency[J]. Kidney Int, 2002,61(5):1567-1576.  
 [16] Filler G, Bökenkamp 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.  
 [17] Tidman M, Sjöström P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1):154-160.  
 [18] Swaminathan R. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate[J]. Lancet, 2001,357(9250):143-144.  
 [19] Deinum J, Derkx FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate[J]. Lancet, 2000,356(9242):1624-1625.

(收稿日期:2012-08-21)