

from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13[J]. Blood, 2004, 103(2): 607-612.

[20] Rick ME, Moll S, Taylor MA, et al. Clinical use of a rapid collagen binding assay for von Willebrand factor cleaving protease in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Thromb Haemost, 2002, 88(4): 598-604.

[21] Tripodi A, Chantarangkul V, Böhm M, et al. Measurement of von willebrand factor cleaving protease(ADAMTS-13); results of an international collaborative study involving 11 methods testing the same set of coded plasmas[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(9): 1601-1609.

[22] Böhm M, Betz C, Miesbach W, et al. Br J haematol[J]. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine[J]. Br J Haematol, 2005, 129(5): 644-652.

[23] Studt JD, Böhm M, Budde U, et al. Measurement of von willebrand factor-cleaving protease(ADAMTS-13) activity in plasma; a multicenter comparison of different assay methods [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(9): 1882-1887.

[24] Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lömmle B. Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRET-S-VWF73 assay: comparison with other assay methods[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(5): 1146-1148.

[25] Tripodi A, Peyvandi F, Chantarangkul V, et al. Second international collaborative study evaluating performance characteristics of methods measuring the von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13)[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(9): 1534-1541.

[26] Cao W, Sabatino DE, Altynova E, et al. Light chain of factor VIII is sufficient for accelerating cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 metalloprotease[J]. J Biol Chem, 2012, 287(39): 32459-32466.

[27] McDonald V, Liesner R, Grainger J, et al. Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents; clinical management and the use of ADAMTS 13 assays [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21(3): 245-250.

[28] Rios DR, Fernandes AP, Figueiredo RC, et al. Relationship between ABO blood groups and von Willebrand factor, ADAMTS13 and factor VIII in patients undergoing hemodialysis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(4): 416-421.

[29] Just S. Methodologies and clinical utility of ADAMTS-13 activity testing[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(1): 82-90.

[30] Hollestelle MJ, Lai KW, van Deuren M, et al. Cleavage of von willebrand factor by granzyme M destroys its factor VIII binding capacity[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24216.

(收稿日期: 2013-04-08)

• 综 述 •

肾小球滤过率估算方程应用中需注意的几个问题

李 冬 综述, 焦连亭 审校

(天津中医药大学第一附属医院检验科, 天津 300193)

关键词:肾小球滤过率; 估算方程; 综述
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 15. 037 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)15-1998-03

肾小球滤过率(GFR)是指单位时间内两肾生成滤液的量,健康成人 为 125 mL/min 左右。GFR 常用的参考方法是 90mTc-二乙三胺五乙酸(⁹⁰Tc^m-DTPA)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照影剂性肾损害、实时尿液采集等操作繁杂、放射性污染等限制^[1-3]。目前,常用的以血清或血浆肌酐来估算肾小球滤过率(eGFR)。血肌酐(Scr)的检测简便易行,但受性别、年龄、膳食及肌肉含量等因素的影响,不能精确、真实地反映 GFR,尤其是不能发现 GFR 的早期下降。肌酐清除率(CCr)避免了肌肉容积变化及肌酐肾外清除的影响,是比单独使用 Scr 更准确反映 GFR 的方法。由于需要收集 24 h 尿量,且常因尿量记录不准确而导致较大偏差。为了弥补上述方法的缺陷,基于 Scr 的 eGFR 估算公式应运而生,为肾功能的评价提供了简便而可靠的估测手段^[4]。关于 eGFR 估算公式临床应用的文章很多,不同的 eGFR 公式基本上是对照参考方法,通过大样本的相关试验推导得出的。这些公式包含有可能的临床预测变量包括:血清肌酐,年龄,种族(白人、黑人或其他)和性别。因此使用这些公式来预测肾小球滤过功能,常受这些因素的影响,现就影响 eGFR 临床应用的一些因素做一介绍。

1 不同推导公式的影响

目前临床上常用的 eGFR 公式分别采用 Cockcroft-Gault (C-G)公式^[5]、肾脏病膳食改良试验(MDRD)MDRD 公式^[6]、简化 MDRD 公式^[7]、中国 MDRD 公式^[8]、中国简化 MDRD 公式^[8]和慢性肾脏病流行病学协作组 CKD-EPI 公式^[9]进行 eGFR 的估算,然而,上述公式均由国外学者对欧美人群的回归分析得到,是否适用于中国人群尚未经大样本研究予以验证。

邱玲等^[10]应用 Bland-Altman 图比较各 eGFR 与参比肾小球滤过率(rGFR)偏离程度: C-G 公式、MDRD 公式、简化 MDRD 公式、CKD-EPI 公式,在 GFR 高值区评估的 eGFR 均呈负偏倚。在基于 Scr 的公式估算得到的 eGFR 中, C-G 公式与 eGFR 的相关程度最高。当以酶法 Scr 测定结果作为数据源时, C-G 公式较适合中国 CKD 住院患者 eGFR 的估算^[3]。黄一新等^[11]研究认为,在酶法测定 Scr 的条件下,MDRD 公式临床适用性最佳;王文霞等^[12]认为对于糖尿病肾病患者,简化 MDRD 公式优于 C-G 公式,但这两项研究的样本量都较小。

MDRD 方程的开发样本平均 GFR 在(39. 8±21. 2) mL/min,因此,当该公式用于 GFR 水平较高的患者时可能出现低估真实值的倾向;相反,当该公式用于 GFR 水平较低患者时又可能出现高估真实值的倾向^[3]。MDRD 方程的开发是以慢性肾脏疾病(CKD)患者作为纳入人群, GFR 均值为 39. 8 mL/

min, 其适用性在各种 CKD 患者中得到广泛验证, 但应用于肾功能正常的健康人和轻度肾功能不全的 CKD 患者该方程表现出过低估计真实值的倾向, 因而导致临床的错误分期, 加重其负担^[13]。

研究显示, GFR(CKD-EPI)与 GFR(MDRD)相关性良好, 且应用 Bland-Ahman 分析, 两者具有较好的一致性^[13]。周长邵等^[2]报道, 如将健康人的 GFR 界定为大于 90 mL/min, ROC 曲线显示 C-G 公式、MDRD 公式、曲线下面积(AUC)分别为 0.920、0.890、灵敏度分别为 84.3%、78.1%, 特异性分别为 99.6%、99.8%、表明 Cockcroft-Gault 公式结果的灵敏度和特异性均优于 MDRD 方程。庄兴等^[1]在光抑素 C(CysC)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)比较的研究中认为: 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。因此, 应用时应针对不同的人群选取适宜的公式, 否则会引进较大的误差。

2 苦味酸法和酶法检测肌酐对肾小球滤过滤预测公式效能的影响

从报道的 eGFR 公式来看, 血肌酐、年龄、性别、人种、体表面积(BSA)都是重要的变量, 尤其是肌酐的含量, 对 eGFR 结果的影响最大, 因此肌酐结果的一致性、准确性是影响 eGFR 应用的关键。目前检测肌酐的方法有两种, 即苦味酸法和酶法, 酶法比较特异, 而苦味酸法干扰因素较多。许多作者对两种方法的效能进行了研究。176 例 CKD 患者的 rGFR 为 [40.70(19.41~84.35)]mL/min。应用苦味酸法测定肌酐时, 各方程评估的 eGFR 与 rGFR 的组内相关系数(ICC)在 0.879~0.923 之间; 应用酶法测定肌酐时, 各方程评估的 eGFR 与 rGFR 的 ICC 在 0.925~0.946 之间, 相关性优于应用苦味酸法测定肌酐^[10]。

Bland-Altman 图显示, 各方程评估的 eGFR 在高值区偏差较大, 但用酶法时偏离程度均小于应用苦味酸法。在 rGFR ≥ 60 mL/min 时, 各方程应用酶法测定肌酐时的 30% 准确性在 68.3%~90.0% 之间, 应用苦味酸法 30% 准确性在 41%~75% 之间, 除课题组方程 1 外, 其他方程应用酶法测定肌酐时的准确性均明显高于苦味酸法。而 rGFR < mL/min 时, 应用酶法、苦味酸法测定肌酐的 30% 准确性分别在 39.7%~49.1%、40.5%~52.6% 之间。对于同一方程, 应用酶法测定肌酐的两套不同检测系统间, 其 30% 准确性差异无统计学意义, 而应用苦味酸法的两套不同检测系统间, 其 30% 准确性差异有统计学意义。结论: 同一评估方程使用苦味酸法和酶法两种不同的肌酐检测方法时, 结果存在明显性差异。采用酶法测定肌酐时, 方程评估的 eGFR 结果在相关性、偏离程度、准确性方面均优于苦味酸法^[10]。

顾红霞等^[4]报道, 采用 Cockcroft-Gault 公式、肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式、简化 MDRD 公式、中国 MDRD 公式、中国简化 MDRD 公式及 CKD-EPI 公式计算并用 BSA 校正后得到 eGFR, 分别以 C-G GFR、7GFR、aGFR、c-7GFR、c-aGFR 和 CKD-EPI-GFR 表示。分析 Tc-GFR 与 eGFR 的相关性。结果相关回归分析显示, C-G GFR、7GFR、aGFR、c-7GFR、c-aGFR 和 CKD-EPI-GFR 与 Tc-GFR 的相关系数(r)分别为 0.805、0.797、0.783、0.791、0.777 和 0.800, 与 Tc-GFR 偏差值均值分别为 -2.46、-14.24、-16.53、-20.92、-22.92 和 -13.56。

患者 Tc-GFR 与 SCr 水平呈近似双曲线的关系。结论在基于 SCr 的公式估算得到的 eGFR 中, C-G GFR 与 Tc-GFR 的相关程度最高。提示当以酶法 SCr 测定结果作为数据源时, C-G 公式较适合中国 CKD 住院患者 eGFR 的估算^[4,14]。影响 GFR 估算方程的适用性的另一主要因素是肌酐检测的方法学差异及 GFR 参考方法的差异。单个实验室的研究中较容易做到将上述混杂因素加以消除, 但不同实验室的多个研究就很难做到一致。目前, 美国国家肾脏病教育计划(NKDPE)已经启动了通过肌酐检测标准化来提高估算方程准确性的方案^[15]。肌酐检测的不确定度对 eGFR 的准确度影响最大。不确定度一方面来自于肌酐的生物学变异, 另一方面来自于检测系统的变异系数。有研究表明, 酶法测定的变异较苦味酸法低^[13,16]。

3 其他应注意的问题

在实际应用中还应注意性别、年龄、人种等因素, 这些因素的差别会影响到人的体表面积、肌肉的含量而使肌酐的结果出现较大的变化。从而使估算方程的效能大大降低。

近年, CysC 被认为是一类较好的内源性物质, 受年龄、性别、身高等影响较小, 且 CysC 的倒数与 GFR 存在相关性。通过对 GFR 检测值和血清 CysC(散射比浊法)取对数后, 进行相关分析推导出血清 CysC 的 GFR 估算方程(C-GFR)与 eGFR 存在相关性, 是评估 eGFR 方程的参照方法。李冬等^[17]对此进行了研究, 并得出如下结果: (1)健康对照组相关系数比较, 差异无统计学意义, $Y=0.057X-69.94(r=0.2089)$, 两种估算方程间存在较大的恒定误差, eGFR 估算方程结果明显高于 CysC 估算方程。病例组两估算方程结果相关密切, $Y=0.3945X+35.59(r=0.8501)$, 有一定的比例偏差, 但恒定误差仍较明显, 即取值越低两者偏差越大。eGFR 估算结果明显低于 C-GFR, 差异有统计学意义($P<0.01$)^[17-18]。庄兴等^[1]亦报道血清 CysC 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, 提示在肾脏功能正常的糖尿病早期, 血清 CysC 水平比肌酐更敏感。应该肯定的是在 CysC 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。

另外 GFR(CKD-EPI 方程)与受试者其他指标的相关性分析显示 GFR 与受试者的年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、Scr、血尿酸(SUA)、空腹血糖(FBG)、尿蛋白(UP)、尿蛋白与肌酐比值(UP/Ucr)呈负相关, 与总胆固醇(TC)、尿酸(UUA)呈直线正相关($P<0.05$), 与性别、三酰甘油(TG)无相关关系($P>0.05$)^[19]。

参考文献

- [1] 罗效梅, 李新, 贺勇. 慢性肾脏病患者肾小球滤过率经验公式比较[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(7): 748-750.
- [2] 周长邵, 韩雪霞, 周慧丽, 等. 肌酐清除率, Cockcroft-Gault 公式及 MDRD 方程评估肾小球滤过率的差异性研究[J]. 检验医学, 2008, 23(6): 677-678.
- [3] 杨世峰, 尹爱萍, 谭峰. 血清胱抑素 C 评价肾小球滤过率应用价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(11): 1481-1482, 1485.
- [4] 顾红霞, 秦利, 傅宏亮, 等. 基于血清肌酐的肾小球滤过率估算值与 ~(99m)Tc-肾小球滤过率的相关性[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2010, 30(11): 1376-1379.
- [5] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1): 31-41.
- [6] 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.

[7] Levey AS, 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):247-254.

[8] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(10):2937-2944.

[9] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150 (9):604-612.

[10] 邱玲, 国秀芝, 朱岩, 等. 苦味酸法和酶法检测肌酐对肾小球滤过率预测公式效能的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12): 1062-1068.

[11] 黄一新, 汪太松, 袁伟杰. 不同肾功能评估公式在 PAP 酶法肌酐检测时临床适用性比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9 (8):715-718.

[12] 王文霞, 贾伟平, 包玉倩, 等. 肾小球滤过率评价糖尿病患者肾功能的意义及方法学比较[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(48):3385-3388.

[13] 任颖, 巴雅, 李素华, 等. CKD—EPI 与 MDRD 肾小球滤过率评估公式在慢性肾脏病患者中的适用性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(14):1586-1589.

[14] 徐佩, 魏雪菲, 许守林, 等. 不同公式估算慢性肾脏病患者肾小球滤过率的结果评价[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(7):312-315.

[15] Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review[J]. Virus Res, 2002, 89(2):229-240.

[16] 刘斌剑, 李佳霖, 祁朝玲, 等. 比较不同肾小球滤过率模型算法对评估慢性肾脏病的适用性[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10 (23):1851-1853.

[17] 李冬, 焦连亭. 肌酐和胱抑素 C 肾小球滤过率估算方程的应用及评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10):1041-1042.

[18] 邹勇华, 杜新, 王峰. CKD-EPI 方程在我国慢性肾脏病不同分期中的应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(11):511-513.

[19] Arany I, Grattendick KJ, Whitehead WE, et al. A functional interferon regulatory factor-1 (IRF-1)-binding site in the upstream regulatory region (URR) of human papillomavirus type 16[J]. Virology, 2003, 310(2):280-286.

(收稿日期:2012-12-28)

• 综 述 •

低强度脉冲超声治疗膝骨性关节炎的研究进展

李 涛 综述, 陈世荣[△] 审校

(重庆医科大学第二临床学院骨科, 重庆 400010)

关键词: 超声疗法; 骨关节炎; 膝关节; 综述
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 15. 038 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)15-2000-04

膝骨性关节炎是中老年人群中的常见病、多发病,引起患者膝关节疼痛、肿胀、畸形及活动受限,并严重影响患者的生活质量^[1]。由于其病理变化的复杂性,以及关节软骨具有自我修复能力极低的组织特性,膝骨性关节炎难于治疗。近几年,具有安全、无创、方便、经济等特点的物理疗法逐渐走入研究者的视野,并将其应用于膝骨性关节炎的临床治疗上。对于大量处于早、中期膝骨性关节炎患者,物理治疗已经被提到了一个很高的地位,它不仅单独治疗疗效明显,而且可与其他治疗方法联合应用,取得了令人满意的疗效^[2]。低强度脉冲超声(LIPUS)作为一种独特的物理疗法,可通过产生的致热作用及非致热作用,促进多种组织细胞的新陈代谢,产生多种生物学效应,目前已成功应用于骨折相关问题的临床治疗^[3]。而关于其对膝骨性关节炎治疗的研究,有基础实验及临床研究两个方面的报道,而本文将就这两个方面的研究进展进行综述。

1 LIPUS 治疗膝骨性关节炎的基础研究

1.1 细胞水平 Korstjens 等^[4]发现 LIPUS 能明显升高正常及病变关节软骨移植细胞外基质中 35S-硫酸盐的含量,具有促进关节软骨细胞基质合成的作用。而在关节软骨细胞的增殖方面,LIPUS 虽然减少了移植物中含 1~3 个软骨细胞的细胞巢的数量,但却能明显增加含 4~6 个软骨细胞的细胞巢的数量,能够明显提高两种移植物内关节软骨细胞的总体数量,具有促进关节软骨细胞增殖的作用。该作用使得 LIPUS 在一定程度上能够促进膝骨性关节炎关节软骨损伤的修复,对

骨性关节炎具有积极的治疗作用。而关于 LIPUS 促进关节软骨细胞增殖的作用机制,Takeuchi 等^[5]进行了相关研究。该研究发现 LIPUS 促进关节软骨细胞增殖的作用可能与 PI3K/Akt 信号传导通路密切相关,而与 MAPK 信号传导通路关系不大。

关于 LIPUS 对关节软骨细胞外基质合成的影响, Vaughan 等^[6]却得出了与 Korstjens 等^[4]不一样的结论。他们将成熟的牛关节软骨细胞分别进行单层及琼脂糖培养,在培养过程中每天使用不同强度的 LIPUS 进行 20 min 照射,同时监测关节软骨细胞外基质 sGAG 的合成情况。虽然研究发现强度为 100 mw/cm² 的 LIPUS 在琼脂糖培养的头 2 d 的时间里诱导了大约 20% 的 sGAG 合成,但这种作用却不能够有效维持,在培养的第 5 天就消失了。除此以外,本研究还发现在这两种培养条件下,强度为 30 及 100 mw/cm² 的 LIPUS 对关节软骨细胞 sGAG 的总体合成并无明显促进作用。而且,强度为 200 和 300 mW/cm² 的 LIPUS 因局部产生的热作用,导致了关节软骨细胞的死亡。该研究认为 LIPUS 促进关节软骨细胞外基质 sGAG 成分的合成仅仅是一种短暂的刺激作用,缺乏作用的持久性,这在一定程度上限制了其促进关节软骨修复的作用,影响了其对膝骨性关节炎的治疗作用。

有研究从与膝骨性关节炎密切相关的炎症反应的角度研究了 LIPUS 的治疗作用。Ito 等^[7]分别在关节软骨细胞单层及细胞移植培养中加入适量的炎症因子 IL-1 β 建立了关节