

## • 调查报告 •

## 估计肾小球滤过率公式在健康中青年人群中的应用调查

杨佳锦, 黄 猛, 杨静静, 穆 萨, 唐爱国<sup>△</sup>

(中南大学湘雅二医院检验科, 湖南长沙 410011)

**摘 要:**目的 对 5 个 eGFR 公式在健康中青年人群的适用性进行调查, 并建立本地区的 eGFR 参考区间。方法 用 5 种不同 eGFR 公式分别计算本地区年龄为 18~59 岁健康体检者( $n=1\,074$ )的 eGFR, 并按性别和年龄进行统计分析。根据各公式计算出的 eGFR 的分布情况选出合适的公式, 应用线性回归分析和 Bland-Altman 分析法比较入选公式计算结果的相关性和一致性。以最适公式的结果建立不同性别和年龄组的 95% 参考区间。结果 简化 MDRD、CKD-EPI 和 EPI-Asia 公式能较正确的反映我省健康中青年人群的 eGFR, 三者有较好的相关性和一致性。男、女性 eGFR 比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。eGFR 与年龄呈负相关( $r^2=0.651, P<0.01$ )。EPI-Asia 为最适公式, 据此建立我省健康中青年男女不同年龄段的 eGFR 参考区间(单位:  $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ )。男性: (18~29) 岁 (107.0~151.7), (30~39) 岁 (92.7~128.5), (40~49) 岁 (94.5~123.1), (51~59) 岁 (88.3~115.2); 女性: (18~29) 岁 (120.6~162.5), (30~39) 岁 (113.9~139.0), (40~49) 岁 (95.5~127.8), (50~59) 岁 (90.9~113.2)。结论 本次调查结果可靠, 为 eGFR 公式的准确使用提供了参考。

**关键词:**肾小球滤过率; 参考区间; 湖南

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.19.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)19-2550-03

## The application of five eGFR equations in healthy young and middle-aged population in Hu Nan province

Yang Jiajin, Huang Meng, Yang Jingjing, Mu Sa, Tang Aiguo<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

**Abstract:** Objective To investigate five eGFR equations applicability in healthy young and middle-aged population of Hunan Province and establish the eGFR reference intervals. **Methods** The eGFR of the healthy subjects aged from 18 to 59 year-old ( $n=1\,074$ ) were calculated by different five equations, then we analyzed the results for different gender and age groups. Appropriate eGFR equations were selected according to the distribution of the results, the linear regression analysis and Bland-Altman analysis were applied to compare correlation and consistency of the selected eGFR equation. Optimal equation was used to establish 95% of the eGFR reference intervals in different gender and age groups. **Results** The simplified MDRD, the CKD-EPI and EPI-Asia equations can reflect the eGFR of healthy young and middle-aged population accurately, the correlation and consistency among them were good. The eGFR between males and females have significantly difference ( $P<0.01$ ). eGFR was negatively correlated with age,  $\text{eGFR} (\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = -0.892 \times \text{age} + 152.8 (r^2=0.651, P<0.01)$ . EPI-Asia was optimal equation, by which we establish of the eGFR reference interval (unit:  $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ) in different gender and age groups: for males group: 18—29 years old (107.0—151.7), 30—39 years (92.7—128.5), 40—49 years (94.5—123.1) and 51—59 years (88.3—115.2); females group: 18—29 years (120.6—162.5), 30—39 years (113.9—139.0), 40—49 years (95.5—127.8) and 50—59 years (90.9—113.2). **Conclusion** The results of this survey provide a reference for the proper use of eGFR equations.

**Key words:** glomerular filtration rate; reference interval; Hunan

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是评价肾功能的常用指标, 尤其对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的诊断、分期和预后的判断有着重要的作用<sup>[1]</sup>。1990 年美国肾脏病教育计划(NKDEP)就提出了著名的肾脏病膳食改善(modification of diet in renal disease, MDRD)公式用于估计 GFR, 以便及早准确发现肾功能下降, 从而减少 CKD 的发病率、并发症和病死率。然而该公式并不适用于所有地区的人群, 因此国内外学者们结合本地人群资料对其进行了改良<sup>[2-6]</sup>, 进而得到能正确反映本地区人群肾功能状况的公式, 如简化 MDRD 公式、中国公式和瑞金公式等。本文拟对 5 个 eGFR 公式在本省健康中青年人群中的适用性进行调查, 并用最适公式建立相应的 eGFR 参考区间。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对 2011 年 1 月至 12 月来本院健康管理中心进行常规体检的 18~59 岁体检者进行筛查, 排除标准如下: 急

慢性感染、怀孕、高血压、糖尿病、肝肾疾病者;  $\text{ALT}>80 \text{ IU}$ 、 $\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、 $\text{GLU}>7.0 \text{ mmol}/\text{L}$ 、 $\text{TCHO}>6.22 \text{ mmol}/\text{L}$ 、 $\text{TG}>2.26 \text{ mmol}/\text{L}$ 、 $\text{Hb}<110 \text{ g}/\text{L}$  或尿常规异常者。最终 1 074 名健康者被纳入调查研究, 其中男性 536 名, 女性 538 名。

**1.2 仪器与试剂** 检测仪器为日立 7600-020 全自动生化分析仪, 血清肌酐(Scr)肌氨酸氧化酶法检测试剂盒由日本关东化学株式会社提供。使用英国 RANDOX 公司提供的高值 ( $344.1 \mu\text{mol}/\text{L}$ ) 和低值 ( $76.7 \mu\text{mol}/\text{L}$ ) 两个浓度质控品进行日常质控, 每日结果均在控。同时参加卫生部临床检验中心的室内质评, 结果均为优秀。

**1.3 标本采集** 所有体检者抽血前一天无饮酒或剧烈运动, 禁食 8 h 后于早晨空腹抽取静脉血, 标本收集于 5 mL 生化凝胶分离管, 室温放置 30 min 后, 离心 5 min 并于 2 h 内测定。标本无溶血、脂血和黄疸。

**1.4 eGFR 计算** (1)国际通用简化 MDRD 公式<sup>[2]</sup>: $eGFR=186 \times Scr^{-1.154} \times 年龄^{-0.203} \times (女性 \times 0.742)$ 。(2)全国课题组改良的 MDRD 公式(中国公式)<sup>[3]</sup>: $eGFR=175 \times Scr^{-1.234} \times 年龄^{-0.179} \times (女性 \times 0.79)$ 。(3)瑞金公式<sup>[4]</sup>: $eGFR=234.96 \times Scr^{-0.926} \times 年龄^{-0.280} \times (女性 \times 0.828)$ ;(4)CKD-EPI<sup>[5]</sup>,男性: $Scr < 0.9$   $eGFR=141 \times (Scr / 0.9)^{-0.411} \times 0.993^{年龄}$ , $Scr > 0.9$   $eGFR=141 \times (Scr / 0.9)^{-1.209} \times 0.993^{年龄}$ ;女性: $Scr < 0.7$   $eGFR=144 \times (Scr / 0.7)^{-0.329} \times 0.993^{年龄}$ , $Scr > 0.7$   $eGFR=144 \times (Scr / 0.7)^{-1.209} \times 0.993^{年龄}$ 。(5)EPI-Asia<sup>[6]</sup>,男性: $eGFR=eGFR_{CKD-EPI} \times 1.057$ ,女性: $eGFR=eGFR_{CKD-EPI} \times 1.049$ 。上述公式中所用 Scr 单位:mg/dL(1 mg/dL=88.4  $\mu$ mol/L)

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料采用中值表示。然后使用 Kolmogorov-Smirnov 检验判断资料分布是否符合正态分布。若资料分布符合正态分布则性别之间的差异比较采用 Z 检验;反之则使用 Mann-Whitney 检验判断差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。使用 CLSI 推荐的方法建立参考区间即 95%参考区间,由 2.5%~97.5%位数所在区间确定。

2 结 果

**2.1 5 种 eGFR 公式的统计结果** 正态性检验结果显示 eGFR 分布为偏态分布。将 eGFR 以  $90 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$  为界进行分组,分别统计各组的人数和比例,见表 1。简化 MDRD、CKD-EPI 和 EPI-Asia 统计结果分别显示 91.8%、96.2% 和 99% 人群的肾功能正常,相比其它公式更能正确的反映本次调查中健康人群的 eGFR。5 种 eGFR 公式对不同性别的统计结果,见表 2。结果显示中国公式及瑞金公式对男性 GFR 估计偏低。而简化 MDRD、CKD-EPI 和 EPI-Asia 无论对男性还是女性 GFR 的估计均比较准确。女性 eGFR 较男性高 ( $P < 0.01$ )。

表 1 5 种 eGFR 公式的对所有调查者的统计结果( $\text{mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ )

公式	中值(范围)	$\geq 90$	$< 90$
简化 MDRD	110.6(73.0~187.9)	793(91.8%)	71(8.2%)
中国公式	106.8(52.5~214.6)	498(57.6%)	366(42.4%)
瑞金公式	102.5(71.7~177.6)	688(79.6%)	176(20.4%)
CKD-EPI	109.5(77.4~145.7)	831(96.2%)	33(3.8%)
EPI-Asia	115.3(81.8~152.8)	855(99.0%)	9(1.0%)

表 2 5 种 eGFR 公式对不同性别的统计结果( $\text{mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ )

公式	男中值(范围)	女中值(范围)
简化 MDRD	104.2*(76.7~180.1)	117.3(73.0~187.9)
中国公式	74.6*(52.5~139.63)	133.3(81.0~214.6)
瑞金公式	95.3*(71.7~160.7)	110.8(74.3~177.6)
CKD-EPI	104.3*(77.4~144.0)	113.7(78.2~145.7)
EPI-Asia	110.2*(81.8~152.2)	119.3(82.1~152.8)

\*:  $P < 0.01$ ,与女性比较。

**2.2 简化 MDRD、CKD-EPI 和 EPI-Asia 之间的比较** 线性回归分析结果,见图 1,表明 EPI-Asia 和简化 MDRD 公式有着良好的相关性, $EPI-Asia(\text{mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = 0.589 \times \text{简化 MDRD} + 49.37(r^2 = 0.767, P < 0.01)$ 。作者采用 Bland -Alt-

man 分析评价 EPI-Asia 和简化 MDRD 公式的一致性,见图 2。仅有 4.2%(45/1 074)的点在 95%一致性界限以外,在一致性界限范围内,EPI-Asia 和简化 MDRD 公式结果的差值的绝对值最大为  $18.0 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 。由于两者 eGFR 平均为  $114.8 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ,而最大相差幅度只有  $18.0 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ,因此可以认为两种公式的一致性较好。由于 EPI-Asia 是由 CKD-EPI 乘以某一系数而来的,该系数对结果影响不大,可认为 EPI-Asia 和简化 MDRD 公式的相关性结论也适用于 CKD-EPI 与简化 MDRD 公式。

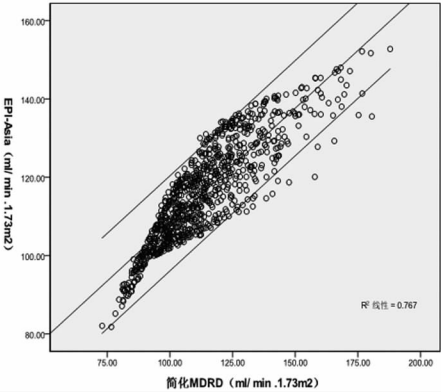
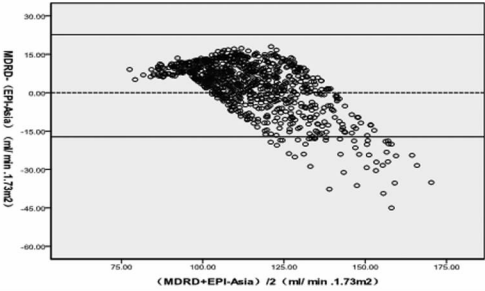


图 1 EPI-Asia 和简化 MDRD 相关性图



X 轴为 EPI-Asia 和简化 MDRD 公式结果的均值,Y 轴是 EPI-Asia 和简化 MDRD 公式结果的差值。实线为 95%一致性界限的上下线,虚线为差值为 0。

图 2 EPI-Asia 和简化 MDRD 公式的 Bland-Altman 图

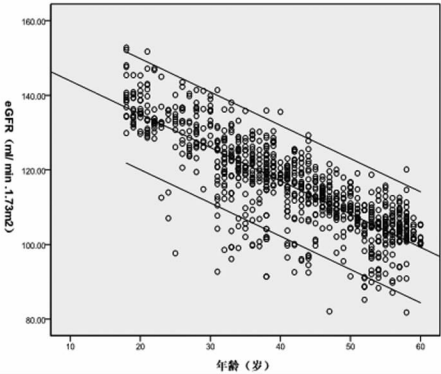


图 3 eGFR 随年龄变化图

**2.3 EPI-Asia 计算结果在男女间不同年龄组的分布** 由于但相比简化 MDRD 和 CKD-EPI,EPI-Asia 对 GFR 的估计更为准确,因此 EPI-Asia 是估计本地区健康中青年人群的最适 eGFR 公式。故采用该公式计算的 eGFR 建立参考区间。男女性 eGFR 之间有差异 ( $P < 0.01$ ),因此需按性别分组建立参考区间。肾功能会随年龄增加而出现生理性下降,见图 3,通过回归线性相关分析得到  $eGFR(\text{mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = -0.892 \times \text{年$

龄+152.8( $r^2=0.651,P<0.01$ )。因此作者将调查者分成 4 个年龄组并以每组 2.5%~97.5%位数所在区间建立相应参考区间。结果见表 3。

表 3 EPI-Asia 计算结果在男女间不同年龄组的分布(mL/min·1.73 m<sup>2</sup>)

性别	年龄(岁)	n	中值	2.5th	97.5th
男	—	536	110.2	91.4	140.2
	18~29	128	132.5	107.0	151.7
	30~39	140	117.6	92.7	128.5
	40~49	141	109.1	94.5	123.1
	50~59	127	104.5	88.3	115.2
女	—	538	119.3	97.3	141.6
	18~29	132	135.8	120.6	162.5
	30~39	135	124.7	113.9	139.0
	40~49	142	116.4	95.5	127.8
	50~59	129	106.1	90.9	113.2

—:此项无数据。

3 讨 论

GFR 是评价肾功能的重要指标,临床上主张采用内生肌酐清除值表示<sup>[7]</sup>,但计算过程需要留取 24 h 尿,该过程比较繁杂且容易出现差错,不适合日常监测。NKDEP 在 1990 年提出了用于估计 GFR 的 MDRD 系列公式,后来简化的 MDRD 公式仅概括了 Scr、年龄、性别这 3 项指标,方便了 eGFR 的计算,有助于常规体检中发现早期肾功能异常。但早期检测 Scr 主要方法为特异性不高的碱性苦味酸法,由于受内源性其他物质的影响较大,会使 eGFR 的测定出现较大偏倚。随着特异性更高的酶法的出现,已使得 Scr 的测量可以溯源至标准方法放射性核素-质谱分析法(IDMS)<sup>[8]</sup>,从而大大提高了测定 eGFR 的准确性,推动了 eGFR 公式在临床的应用。由于 Scr 的测定因实验室条件和人群种族的不同而发生变化,因此 MDRD 公式并不适用于所有地区。国内外学者通过对人群资料和 Scr 检测条件的调查,然后对 MDRD 公式进行改良,从而得到能准确计算本地区人群 eGFR 的公式。因此探究我省人群最适 eGFR 公式,并建立健康人群 eGFR 参考区间,对临床和检验工作有重要意义。

当 GFR<90 mL/min·1.73 m<sup>2</sup> 时,即为肾功能减退。本次调查严格筛选 18~59 岁健康人群,基本排除了影响肾功能的因素,第三版《临床检验操作规程》<sup>[7]</sup>中表明我国健康人群只有在 60 岁以后 GFR 才有可能低于 90 mL/min·1.73 m<sup>2</sup>,因此该人群的 GFR 应基本在 90 mL/min·1.73 m<sup>2</sup> 以上。从结果中我们观察到,5 种公式计算出来的总体人群 eGFR 的平均水平相差不大,但只有简化 MDRD、CKD-EPI 和 EPI-Asia 公式能较正确的反映调查人群的 eGFR,因为大多数人的 eGFR 是正常的,尤其是 EPI-Asia 显示 99%的调查者肾功能正常与我们预期结果最为接近。由于中国公式和瑞金公式对男性 eGFR 估计过低,且男女间 eGFR 相差较大,因此不能正确反映调查人群的 eGFR。eGFR 公式是采用回归分析得出来的,对制定时所参考的样本的 eGFR 均值附近的人群估计较准确。MDRD 公式开发样本的 GFR 均值为(39.8±21.2)mL/min·1.73 m<sup>2</sup>,最适于 CKD 人群,对健康人群 GFR 的估计会偏

低<sup>[9]</sup>。CKD-EPI 基于的开发样本的 GFR 均值为 68 mL/min·1.73 m<sup>2</sup>,样本 GFR 范围广(2~190)mL/min·1.73 m<sup>2</sup>,故同时适用于 CKD 和健康人群。

MDRD 公式为 2002 年美国国家肾脏病基金会(NKF)推荐用于成人 GFR 预测的公式<sup>[10]</sup>。本研究发现简化 MDRD 公式也能较准确的预测我省健康中青年人群的 GFR,与 CKD-EPI 和 EPI-Asia 公式有良好的相关性,且 Bland-Altman 分析表明三者之间一致性较好,临床上可以交替使用。而 EPI-Asia 中的人群资料有 66.0%的来自中国,因此更能反映我国人群的 eGFR 水平。Wang 等<sup>[11]</sup>的研究显示 EPI-Asia 是估计中国健康成人 GFR 的最适公式,与作者的结论相近。

作者观察到男女之间 eGFR 有差异,且 eGFR 与年龄变化密切相关( $P<0.001$ ),平均每 10 年下降 8.9 mL/min·1.73 m<sup>2</sup>。Wang XJ 等人<sup>[12]</sup>研究显示男女之间存在差异但无统计学意义,因此没有按性别分组。他们报道的根据 EPI~Asia 计算的中国健康成人 eGFR 的 95%参考区间为(单位:mL/min·1.73 m<sup>2</sup>):20~29 岁(107~142)、30~39 岁(104~133)、40~49 岁(92~126)、50~59 岁(86~118)、≥60 岁(61~109)。

作者研究发现简化 MDRD、CKD-EPI 和 EPI-Asia 公式能较正确的反映我省健康中青年人群的 eGFR,三者有较好的一致性,其中 EPI-Asia 为最适公式,并建立了相对应的参考区间,可供本地区临床医师和检验人员参考。

参考文献

[1] 王海燕.慢性肾脏病(CKD)现状、争议与研究前景[J].中华保健医学杂志,2010,12(02):81-82.

[2] 美国 NKF-K/DOQI 工作组.王海燕,王梅译.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,2003:13-75.

[3] 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,2006,10:589-595.

[4] 史浩,陈楠,张文,等.简化 MDRD 公式预测慢性肾病患者肾小球滤过率的应用评价及校正[J].中国实用内科杂志,2006,9:665-669.

[5] Levey AS,Stevens LA,Schmid CH,et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150 (9):604-12.

[6] Stevens LA,Claybon MA,Schmid CH,et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities [J]. Kidne Int,2011,79:555-62.

[7] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版,南京:东南大学出版社.2006:465-466.

[8] 潘柏申.血肌酐检测和肾小球滤过率估计[J].中华检验医学杂志,2007,30(11):1205-1206.

[9] 杨松涛,左力,王海燕.肾小球滤过率计算方程的正确评价[J].诊断学理论与实践,2007,6(6):489-493.

[10] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease;evaluation,classification,and stratification[J]. Am J Kidney Dis,2002,39(2):S201-266.

[11] Wang XJ,Xu GB,Li HX,et al. Reference intervals for serum creatinine with enzymatic assay and evaluation of four equations to estimate glomerular filtration rate in a healthy Chinese adult population[J]. Clinica Chimica Acta,2011,4(12):1793-1797.