

• 论 著 •

三种 CKD-EPI 公式在女性慢性肾病人群中估算肾小球滤过率的比较

朱玮玮, 许 嵘, 倪 杰, 李华伟[△]

(南京中医药大学附属医院/江苏省中医院肾内科, 南京 210029)

摘要:目的 评价在我国女性慢性肾病(CKD)患者人群中 3 种 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率估算值(eGFR)的性能。**方法** 将 2010 年 1 月至 2015 年 1 月在江苏省中医院肾内科住院的女性 CKD 患者 75 例纳入本研究, 收集患者的一般资料、血清肌酐(Cr)水平、血清胱抑素 C(CysC)水平和⁹⁹mTc-DTPA 肾动态显像资料。以⁹⁹mTc-DTPA 肾动态显像法所测肾小球滤过率(GFR)为金标准, 用 3 种 CKD-EPI 公式(EPI_{Ser} 、 EPI_{CysC} 和 $EPI_{Ser-CysC}$)估算 eGFR, 比较 3 种公式的偏倚、准确性和 95% 一致性范围。**结果** 整体公式性能比较, 偏倚方面三种公式绝对偏倚比较差异无统计学意义($P>0.05$); 准确度方面: 相对偏倚在±30% 范围内百分率, CKD-EPI_{CysC} 与 CKD-EPI_{Ser} 公式间比较差异有统计学意义(66.67% vs. 56.00%, $P<0.05$); 一致性方面: Bland-Altman 散点图显示, CKD-EPI_{Ser-CysC}、CKD-EPI_{Ser}、CKD-EPI_{CysC} 公式的 95% 一致性范围分别为(-33.0%, 36.1%)、(-38.4%, 35.7%)和(-33.7%, 36.6%)。CKD 早期, 偏倚和准确度方面三个公式比较差异无统计学意义($P>0.05$), 一致性方面: CKD-EPI_{Ser-CysC}、CKD-EPI_{Ser} 和 CKD-EPI_{CysC} 公式的 95% 一致性范围分别为(-33.5%, 36.9%)、(-39.0%, 36.4%)和(-34.3%, 37.5%)。**结论** 尽管 CKD-EPI_{Ser-CysC} 公式在评估中表现最为优秀, 但三种 CKD-EPI 公式性能差异并不十分明显, 在临床实际中仍需综合考虑。

关键词: 肾小球滤过率; 慢性肾脏病; 女性; CKD-EPI 公式

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.18.012 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2016)18-2585-03

Comparison among three kinds of CKD-EPI formula for estimating glomerular filtration rate in female patients with chronic kidney disease

ZHU Weiwei, XU Rong, NI Jie, LI Huawei[△]

(Department of Nephrology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/

Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the performance of the three kinds of chronic kidney disease epidemiology collaboration(CKD-EPI) formula for estimating glomerular filtration rate(GFR) in Chinese female patients with chronic kidney disease(CKD). **Methods** Seventy-five female patients with CKD hospitalized in the nephrology department of Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2010 to January 2015 were included in this study. The general data, serum creatinine(Cr) and CysC levels and ⁹⁹mTc-DTPA renal dynamic imaging were collected with GFR detected by using the ⁹⁹mTc-DTPA renal dynamic imaging as the GFR gold standard. GFR was respectively as EPI_{Ser} , EPI_{CysC} and $EPI_{Ser-CysC}$ by the three kinds of CKD-EPI formula. The bias, accuracy and 95% consistency range were compared among the three kinds of formula. **Results** In the comparison of the total formula performance, the absolute bias had no statistical difference among them($P>0.05$). However in the percentage within the range of ±30%, the difference in accuracy between the formula CKD-EPI_{CysC} and CKD-EPI_{Ser} had statistical significance(66.67% vs. 56%, $P<0.05$). In the aspect of consistency, the Bland-Altman scatter diagram showed that the 95% consistency ranges of formula CKD-EPI_{Ser-CysC}, CKD-EPI_{Ser} and CKD-EPI_{CysC} were (-33.0%, 36.1%), (-38.4%, 35.7%) and (-33.7%, 36.6%) respectively. In the early stage of CKD, the bias and accuracy had no statistical difference among the three formulas($P>0.05$). In the aspect of consistency, the Bland-Altman scatter diagram calculation showed that the consistency range of formula CKD-EPI_{Ser-CysC} was smaller than that of formula CKD-EPI_{Ser} and CKD-EPI_{CysC}, which were (-33.5%, 36.9%), (-39.0%, 36.4%) and (-34.3%, 37.5%) respectively. **Conclusion** Although the formula CKD-EPI_{Ser-CysC} equation shows most excellent in evaluation, but the differences among the three formulas are not obvious. So it is still necessary to do comprehensive consideration in clinical practice.

Key words: glomerular filtration rate; chronic kidney disease; female; CKD-EPI formula

慢性肾病(CKD)的早期发现有助于降低医疗成本, 有益家庭和社会。目前尚无足够证据支持在普通人群中开展 CKD 的筛查, 但在高危人群中开展筛查是利大于弊的^[1-2]。目前筛查常用的指标为肾小球滤过率(GFR)和尿清蛋白, 需要开发或优化更理想的 GFR 估算公式。2009 年推出了基于血清 Cr 的 CKD-EPI 公式用于计算 GFR 估算值(eGFR), 2012 年又继续

推出了基于血清胱抑素 C(CysC)及血清 Cr 的 CKD-EPI 公式^[3-4]。推导出 CKD-EPI 系列公式的研究人群中, 女性群体比例较以往的研究有所提高, 但仍不足 50%, 而且亚洲人群所占比例很小, 这使得此系列公式在亚洲女性中的适用性存疑。故本研究在女性 CKD 患者中对 CKD-EPI 系列公式计算得到 eGFR 的偏倚、准确性及 95% 置信区间(CI)进行了评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2010 年 1 月至 2015 年 1 月在本院肾内科住院的女性患者 75 例纳入本研究,平均年龄(61.36±13.70)岁;血清 Cr 水平($P_{25} \sim P_{75}$)为 66.3~144.3 μmol/L,中位数为 100.9 μmol/L;CycC 水平($P_{25} \sim P_{75}$)为 0.93~1.71 mg/L,中位数为 1.33 mg/L;GFR 为(55.77±22.63)mL/min。CKD 患者均按照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南标准^[5]进行分期,CKD 早期 68 例,其中 6 例为 CKD1 期,23 例为 CKD2 期,39 例为 CKD3 期。CKD1 期患者,平均年龄(48.5±13.22)岁,血清 Cr 水平(61.57±12.29)μmol/L;CycC 水平(0.73±0.15)mg/L;GFR 为(105.03±9.36)mL/min;在 CKD2 期患者,平均年龄(62.43±10.36)岁,血清 Cr(76.42±35.24)μmol/L,CycC(1.04±0.34)mg/L,GFR 为(72.61±10.05)mL/min;在 CKD3 期中,平均年龄为(63.13±14.40)岁;血清 Cr(137.55±83.34)μmol/L;CycC1.59(1.31~1.75)mg/L;GFR(45.01±7.17)mL/min。其中已经排除行肾脏替代治疗、

肾功能急骤下降、严重低蛋白血症、肢体缺如、体腔积液脱水等情况。

1.2 仪器与试剂 血清 Cr 及血清 CycC 测量方法 采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪,酶法测量清晨空腹静脉血清 Cr 浓度,胶乳增强免疫投射比浊法测量血清 CycC 浓度。GFR 测量采用荷兰飞利浦公司生产的单电子发射型电子计算机断层扫描仪,显像剂为^{99m}Tc-DTPA,采用弹丸式静脉注射显像剂,动态采集图像,经过图像处理,根据患者体质量、身高,经仪器自带软件分析(JETSTREAM)可得出体表面积标准化的 GFR。

1.3 方法 收集患者年龄、临床诊断、血清 Cr 水平、血清 CycC 值以及^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像法所测 GFR。以^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像法所测 GFR 为金标准;用基于 CKD-EPI 公式系列分别估算患者的 GFR,表示为 EPI_{Scr},EPI_{CysC} 及 EPI_{Scr-CysC}。见表 1。比较三种公式的估计偏差、精确度、准确性和 95%一致性。

表 1 女性患者的 CKD-EPI 公式

估算公式	血清 Cr(μmol/L)	CycC(mg/L)	计算方法
CKD-EPI _{Scr}	≤62	—	$144 \times (\text{Scr}/62)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年龄}}$
	>62	—	$144 \times (\text{Scr}/62)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$
CKD-EPI _{CysC}	—	≤0.8	$133 \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{年龄}} \times 0.932$
	—	>0.8	$133 \times (\text{CysC}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{年龄}} \times 0.932$
CKD-EPI _{Scr-CysC}	≤62	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.248} \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年龄}}$
	≤62	>0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.248} \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年龄}}$
	>62	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.601} \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年龄}}$
	>62	>0.8	$130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.601} \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年龄}}$

注:—表示该项无数据。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件进行数据分析,MedCalc 软件绘制 Bland-Altman 散点图。定量资料中呈正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述,定量资料非正态分布数据用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。通过计算偏倚和准确度评价公式的性能。其中绝对偏倚定义为公式估算值减去金标准后取绝对值;用估算值落在金标准方法检测值的±15%、±30%及±50%范围内百分率表示准确性。绝对偏倚间比较符合正态分布的采用配对 t 检验,不符合正态分布的采用配对设计的 Wilcoxon 符号秩和检验;公式之间准确性比较应用 Mc-Nemar χ^2 检验。通过 Bland-Altman 散点图计算 GFR 与 eGFR 的 95%一致性范围,范围越窄表示一致性越好。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 整体公式性能比较 相对于金标准 GFR,CKD-EPI_{Scr}、CKD-EPI_{CysC} 及 CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式的绝对偏倚分别为(15.14±11.28)、(13.72±11.52)及(13.71±11.08)mL/min,

数值上明显后两者小于前者,但三者间均未发现统计学差异。准确度方面,仅相对偏移在±30%范围内的百分率 CKD-EPI_{CysC} 与 CKD-EPI_{Scr} 公式比较差异有统计学意义($P = 0.039$)。一致性方面,Bland-Altman 散点图计算并显示的 CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式、CKD-EPI_{Scr} 公式和 CKD-EPI_{CysC} 公式的 95%一致性范围分别为(−33.0%,36.1%)、(−38.4%,35.7%)和(−33.7%,36.6%)。见表 2。

2.2 CKD 早期公式性能比较 相对于金标准 GFR,CKD-EPI_{Scr}、CKD-EPI_{CysC} 及 CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式估算的得到 eGFR 的绝对偏倚分别为 16.64(4.94,28.91)、9.88(4.14,21.69)及(14.02±11.22)mL/min,三者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。准确度方面,三者差异无统计学意义($P > 0.05$)。一致性方面,Bland-Altman 散点图计算显示,CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式 95%一致性范围见表 3。CKD1~3 期各期 3 个公式的 95%一致性见表 4。

表 2 整体公式间性能比较

公式名称	绝对偏倚(mL/min)	±15%范围内(%)	±30%范围内(%)	±50%范围内(%)	95%一致性范围(%)
CKD-EPI _{Scr}	15.14±11.28	34.67	56.00	77.33	−38.4~35.7
CKD-EPI _{CysC}	13.72±11.52	41.33	66.67*	82.67	−33.7~36.6
CKD-EPI _{Scr-CysC}	13.71±11.08	42.67	61.33	82.67	−33.0~36.1

注:与 CKD-EPI_{Scr} 比较,* $P < 0.01$ 。

表 3 CKD 早期公式性能比较

估算公式	绝对偏倚(mL/min)	±15%范围内(%)	±30%范围内(%)	±50%范围内(%)	95%一致性范围(%)
CKD-EPI _{Scr}	16.64(4.94,28.91)	38.2	57.4	79.4	-39.0~36.4
CKD-EPI _{CysC}	9.88(4.14,21.69)	44.1	61.8	75.0	-34.3~37.5
CKD-EPI _{Scr-CysC}	14.02±11.22	36.8	50.0	69.1	-33.5~36.9

表 4 CKD1~3 期 3 个公式的 95%一致性范围比较(%)

估算公式	CKD1 期	CKD2 期	CKD3 期
CKD-EPI _{Scr}	-42.1~52.2	-48.1~35.6	-32.6~33.9
CKD-EPI _{CysC}	-33.8~32.5	-48.5~43.9	-24.3~33.0
CKD-EPI _{Scr-CysC}	-40.6~41.3	-43.8~41.1	-25.9~33.4

3 讨 论

在 CKD 的筛查及肾功能异常患者治疗中,GFR 均是十分重要参考指标。GFR 检测的金标准为菊粉清除率计算法,但是方法繁琐,费用昂贵且有一定的放射性,在临床的使用中受到限制^[6]。2009 年开始开发并推广的 CKD-EPI 系列公式被寄予厚望,希望这些公式能够适用于日常临床诊疗及疾病筛查工作中的 eGFR 估算。在 3 种 CKD-EPI 系列公式中,基于西方人群的研究认为 CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式比 CKD-EPI_{Scr} 公式及 CKD-EPI_{CysC} 公式估算 GFR 更为准确^[4]。在国内也有研究者得出了类似的结论^[7]。

本研究在女性群体中对 CKD-EPI 系列公式进行了比较分析,同时,由于 CKD 早期(即 CKD1~3 期)在临床中的特殊意义,对这部分患者单独进行了分析。结果在偏倚方面,无论整体情况下还是 CKD 早期,三个公式间差异均无统计学意义。准确度方面,整体情况下±30%范围内百分率,CKD-EPI_{CysC} 较 CKD-EPI_{Scr} 公式准确性更高。一致性方面,在整体情况下和 CKD 早期,均为 CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式 95%一致性范围最小,在 CKD1 期为 CKD-EPI_{CysC} 公式,在 CKD2 期为 CKD-EPI_{Scr} 公式,在 CKD3 期为 CKD-EPI_{CysC} 公式。因为实际原因,本文标本数并不充足,这可能也是在部分分析中仅出现数值差异却没有统计学意义的原因,将在后继的研究中继续完善。仅以目前的研究结果而言,3 种 CKD-EPI 公式评估 GFR 的效能区别不是十分明显,但 CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式的确更为合适在女性中推广。这可能是因为在女性 CKD 患者中,因为性别及饮食原因,肌肉容量下降,单独以血清 Cr 估算误差增加;而 CysC 不受性别、饮食影响,比血清 Cr 更为理想,但其也受炎症等影响,故在真正估算时优势并不十分明显^[8];而综合了血清 Cr 及 CysC 的公式尽管影响因素增多,但影响均减小,从而使得该公式比单独基于血清 Cr 与血清 CysC 的公式在偏倚、准确度及 95%一致性方面均更为理想,但仍有不如意之处。或许寻找更合适的内源性指标或联合其他内源性指标可以使得公式的估算性能进一步提高。有学者又开发了以其他内源性指标为基础的新的 CKD-EPI 公式,但结果尚不如意,需要进一步改进^[9]。而且公式需要考虑种族的不同,在我国的适用性,如果可能的话,如同 MDRD 公式一样进行国内的改良是比较必要的^[10]。此外,在特殊人群中也尚需要进一步探索^[11]。

综上所述,CKD-EPI_{Scr-CysC} 公式与 CKD-EPI_{Scr} 公式及 CKD-EPI_{CysC} 公式相比,在女性 CKD 患者中使用的确可以提高估算 eGFR 的性能,但三者差异并不十分明显,建议临床应用中综合考虑。

参考文献

[1] Radhakrishnan J, Remuzzi G, Saran R, et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts[J]. Kidney Int, 2014, 86(2): 246-250.

[2] Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(12): 835-847.

[3] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 597-604.

[4] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 20-29.

[5] Riella MC. Kidney disease, improving Global Outcomes, (KDIGO) CKD work group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): 1-150.

[6] 王俊起, 刘颖, 齐纳. 肾动态显像法测定肾小球滤过率监测肾功能变化的价值[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(15): 2468-2470.

[7] 张桂霞, 蒋克国, 袁亮, 等. 3 种 CKD-EPI 方程估算肾小球滤过率的比较[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(1): 66-69.

[8] 何平. 胱抑素 C 的检测及临床应用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(8): 1002-1004.

[9] Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, et al. GFR estimation using β -Trace protein and β 2-Microglobulin in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(1): 40-48.

[10] 全国 eGFR 课题协和组. 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, 22(10): 589-595.

[11] 聂颖, 刘博, 王伟, 等. 高龄老年人肾小球滤过率的评估[J]. 中国老年学杂志, 2015, 4(7): 1791-1793.