

肾小球滤过率测定方法的研究进展

吕赛平 徐炎良 邹学森(审校)

基金项目:江西省卫生厅课题(20141124)

作者单位:330029 南昌市,江西省肿瘤医院检验科

【摘要】 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是评估肾功能的重要指标之一。GFR 可根据内源性标志物和外源性标志物进行测定。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的计算方法有很多种。Cockcroft-Gault 公式为最早的 eGFR 计算法,该法应用较广泛,但对一些特殊人群如儿童、老年人、妊娠期患者等不适用。我国根据美国肾脏疾病膳食调整(modification of diet in renal disease, MDRD)公式进行改良的 sMDRD 公式更适用于中国人群。慢性肾脏疾病流行病学协作组(chronic kidney disease epidemiology consortium, CKD-EPI)公式计算 eGFR 的性能最佳,但该计算方法仍受肾外因素影响。目前,CKD-EPI 血清胱抑素 C 公式及 CKD-EPI 血清胱抑素 C-肌酐联合公式已逐步应用于临床,在一定程度上弥补了上述公式的不足。各种 GFR 的测定方法和 eGFR 计算方法均存在局限性,因此,应根据实际情况选择最佳方法进行检测和计算,更准确地评估患者的肾小球滤过功能。

【关键词】 肾小球滤过率;血清肌酐;Cockcroft-Gault 公式;MDRD 公式;CKD-EPI 公式

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.015

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是指单位时间内肾脏生成的滤液量,是临床上评估肾功能的重要指标之一。目前实验室尚不能直接检测 GFR,必须通过测定某些内源性物质或者外源性物质的清除率来间接反映。随着研究的深入,基于受检者某些临床资料指标的估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)计算法逐步应用于临床,并且目前已经研发出多种计算公式。本文对上述方法作一综述。

1 根据内源性标志物测定 GFR

该方法是传统测定 GFR 较常用的方法之一。理想的内源性标志物应具备如下条件^[1]:①体内生成率恒定;②不结合血浆蛋白质;③不受其他病理变化影响;④经肾小球自由滤过,肾小管不重吸收、不分泌、不代谢;⑤不被肾外途径清除;⑥测定方法简便、易行,且准确性高。

肌酐(creatinine, Cr)是目前临床上最常使用的内源性标志物,将 Cr 作为内源性标志物具有如下优点:①严格控制饮食后,受检者血液中内生 Cr 浓度比较稳定;②经肾小球滤过后不被肾小管重吸收;③测定方法简便、易行,随着肌氨酸氧化酶法的普及,其测定准确度得到大大提高。但是该标志物亦存在着不足之处:①Cr 生成受很多肾外因素影响,如性别、年龄、种族、饮食、体内肌肉总量、慢性疾病、糖皮质激素药物

等^[2];②存在肾小管分泌现象,当受检者肾功能正常时,血清肌酐(serum creatinine, SCr)即有一部分经肾小管分泌进入尿液,当受检者合并肾功能不全时,其比例会代偿性增加^[3];③存在肾外途径清除现象,晚期肾功能衰竭患者 SCr 可以经胃肠道途径清除^[3];④测量需要准确收集患者 24 h 尿液,报告结果时间长,且还应注意冷藏防腐,患者依从性差。为最大可能地保证内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate, Ccr)的准确性,在测量 Ccr 时应做到如下要求^[4]:受检者在检测前禁食肉类 3 d,且不饮用茶、咖啡;停止使用利尿剂;试验前避免剧烈运动;饮用足量的水,使尿量 ≥ 1 ml/min。

2 根据外源性标志物测定 GFR

由于测定 Ccr 的操作复杂,外源性标志物逐步应用于临床。目前临床上较常使用的外源性标志物有菊粉、碘海醇、¹²⁵I-碘酞酸盐、⁵¹Cr-乙二胺四乙酸、^{99m}Tc-二乙三胺五醋酸等。目前,该方法在临床上已逐步得到推广应用,但是在操作时应注意待血液与尿液中外源性物质浓度稳定后方可进行检测。

菊粉是不带电荷的果糖聚合物,当其从静脉入血后,既不分解,也不与蛋白质结合,肾小管不分泌也不吸收,肾小球滤过是菊粉排除体外的唯一途径,因此菊粉清除率能准确反映肾小球滤过功能,从而被认为是评价 GFR 的“金标准”^[5]。

但是菊粉的测定方法繁琐、费时,难以在日常工作中广泛应用。在同位素标记物方面,其亦存在成本昂贵、放射暴露可能性、需特殊设备检测、检测操作繁琐等问题,从而使得同位素标记物作为外源性标志物使用受到一定的限制。随着双血浆法放射性核素清除率在临床上的推广,上述部分问题在一定程度上得到解决,目前该方法作为 GFR 测定的参考标准已经获得了业内认同^[6]。

3 eGFR 计算方法

3.1 Cockcroft-Gault 公式 该公式是由 Cockcroft 与 Gault 于 1976 年通过对 249 例成人研究得出的公式,包括性别、年龄、体重、SCr 4 个变量,曾在 20 世纪 80-90 年代广泛用于肾功能不全的筛查、进行性肾脏疾病疗效的评价、肾脏排泄药物剂量的调整等多个方面。Cockcroft-Gault 公式如下。

男性: $Ccr(ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / 72 \times SCr(mg/dL)$

女性: $Ccr(ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / 85 \times SCr(mg/dL)$

随着研究的深入,该公式的弊端逐步显露。目前研究^[7,8]认为,Cockcroft-Gault 公式不适合于儿童、老年人、肌肉减少、水肿、肥胖以及妊娠期患者。尽管如此,Dufour 等^[9]报道表明,年龄 > 65 岁的老年住院患者采用 Cockcroft-Gault 公式比肾脏疾病膳食调整(modification of diet in renal disease, MDRD)公式能更准确地预测患者合并高水平抗-Xa 的风险。Tomaszuk-Kazberuk 等^[10]报道,在经皮冠状动脉介入治疗 ST 段升高的急性心肌梗死患者的过程中,Cockcroft-Gault 公式比 MDRD 公式及慢性肾脏疾病流行病学协作组(chronic kidney disease epidemiology consortium, CKD-EPI)公式能更准确地预测患者死亡的可能性。由此可见,在某些特定情况下,Cockcroft-Gault 公式的临床价值亦不容忽视。

3.2 MDRD 公式 该公式是美国 MDRD 研究工作组于 1999 年以碘海醇清除率作为参考标准,根据 1070 例西方慢性肾脏病患者临床资料研发出的 eGFR 计算公式,该公式被美国《慢性肾脏病临床实践指南》推荐,在美国得到了广泛应用。MDRD 公式如下。

$eGFR(ml/min \cdot 1.73m^2) = 170 \times SCr^{-0.990} \times \text{年龄}^{-0.176} \times \text{尿素氮}^{-0.170} \times \text{白蛋白}^{0.318} \times (0.762 \text{ 女性})$

由于 MDRD 公式计算复杂,该研究工作组遂逐步对其进行简化,包含了性别、年龄、种族、SCr 4 个变量的 sMDRD 公式(即 MDRD 方程 7)由此诞生。sMDRD 公式如下。

$eGFR(ml/min \cdot 1.73m^2) = 186 \times SCr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$

由于种族的不同,美国 MDRD 研究工作组制定的 sMDRD 公式在我国范围内不适用,为此,我国 eGFR 课题协作组^[11]于 2006 年推出了适合我国肾脏病人群的改良 sMDRD 公式,并且该公式在国内的适用性已经得到了证实。改良 sMDRD 公式如下。

$c-eGFR (ml/min \cdot 1.73m^2) = 186 \times SCr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-1.154} \times 1.233 \times$

(0.742 女性)

薛苏闽等^[12]报道,由于改良 sMDRD 公式考虑到了国内的人口学特征、Cr 测定方法等因素,因此改良 sMDRD 公式比 MDRD 方程 7 在国内应用的准确性更高、适用范围更广。张玫等^[14]报道表明,改良 sMDRD 公式适用于我国维吾尔族人群。

值得注意的是,MDRD 研究工作组开发 MDRD 公式时 SCr 测定采用的是苦味酸法,而苦味酸法的分析特异性低,体内多种假 Cr 物质可以与其发生反应,因此不同实验室内 SCr 检测标准化的差异导致 eGFR 结果偏差很大。鉴于上述原因,Levey 等^[14]于 2006 年采用同位素稀释质谱法测定 1628 例患者 SCr,对 MDRD 公式进行校正,结果显示肾功能损伤患者、服用肾毒性指数狭窄药物患者使用校正后 MDRD 公式比校正前 MDRD 公式、Cockcroft-Gault 公式能更准确地反映受检者 GFR 水平。

3.3 CKD-EPI 公式 为克服 MDRD 公式的局限性,CKD-EPI 于 2009 年以碘钛酸清除率作为参考标准,根据 8254 例受检者临床资料研发出一个新的 eGFR 计算公式,此即为 CKD-EPI 公式。CKD-EPI 公式如下。

男性 ($SCr \leq 0.9 \text{ mg/dL}$): $eGFR (ml/min \cdot 1.73m^2) = 141 \times (SCr/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年龄}}$

男性 ($SCr > 0.9 \text{ mg/dL}$): $eGFR (ml/min \cdot 1.73m^2) = 141 \times (SCr/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$

女性 ($SCr \leq 0.7 \text{ mg/dL}$): $eGFR (ml/min \cdot 1.73m^2) = 144 \times (SCr/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年龄}}$

女性 ($SCr > 0.7 \text{ mg/dL}$): $eGFR (ml/min \cdot 1.73m^2) = 144 \times (SCr/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$

与 MDRD 公式方程 7 一样,CKD-EPI 公式包括性别、年龄、种族、SCr 4 个变量。目前有关 Cockcroft-Gault 公式、MDRD 公式、CKD-EPI 公式性能比较的研究较多。Michels 等^[15]报道,Cockcroft-Gault 公式的绝对偏差受年龄、体重、体质指数影响,MDRD 公式、CKD-EPI 公式的绝对偏差受年龄、GFR 水平影响,CKD-EPI 公式评估 eGFR 的准确性最高。此外,Kilbride 等^[16]报道,CKD-EPI 公式评估老年人群 eGFR 的准确性优于 MDRD 公式,尤其是当 eGFR 较高时,CKD-EPI 公式的偏倚更小、准确度更高。由此可见,上述 3 个公式中,以 CKD-EPI 公式评估 eGFR 的性能最佳。

值得注意的是,CKD-EPI 公式在公布时采用的是 SCr 这一变量,尽管当时 SCr 检测标准化使得该公式的准确性得到大大提高,但如前所述,SCr 受很多肾外因素影响。在此背景下,受肾外因素影响较小的血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)被认为是计算 eGFR 的潜在标志物。随着血清 CysC 检测标准化的推进,目前 CKD-EPI CysC 公式、CKD-EPI CysC-Cr 联合公式已经逐步应用于临床。

3.4 其他计算公式 除上述 3 个公式以外,目前临床上还存在其他 eGFR 计算公式,如 Jelliffe 公式、Mawer 公式、Bjornsson 公式、Gates 公式、Salazar-Corcoran 公式等。邢昌赢等^[17]报道,与 Jelliffe 公式等其他 5 个 eGFR 公式相比,Cockcroft-Gault 公式更适用于中国人群,因此这些公式在国内临床上较少使用。

综上所述,各种 GFR 测定方法或 eGFR 计算方法均存在一定的局限性,我们应根据实际情况选择最佳方法,对患者 GFR 实施动态监测,并结合其他临床指标,为准确评估患者肾小球滤过功能提供可靠依据。

4 参考文献

- 1 Astor BC, Shaikh S, Chaudhry M. Associations of endogenous markers of kidney function with outcomes: more and less than glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22: 331-335.
- 2 Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15: 868-876.
- 3 Zubairi AM, Hussain A. The glomerular filtration rate: comparison of various predictive equations based on serum creatinine with conventional creatinine clearance test in Pakistani population. *J Pak Med Assoc*, 2008, 58: 182-185.
- 4 叶应妩,王毓三,申子瑜,主编.全国临床检验操作规程.第 3 版.南京:东南大学出版社,2006,468-470.
- 5 Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15: 868-876.
- 6 Lin KJ, Huang JY, Chen YS. Fully automatic region of interest selection in glomerular filtration rate estimation from ^{99m}Tc-DTPA renogram. *J Digit Imaging*, 2011, 24: 1010-1023.
- 7 Filler G, Foster J, Acker A, et al. The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney Int*, 2005, 67: 2321-2324.
- 8 de Lemos ML, Badry N, Hamata L. Limited role of cockcroft-gault formula in dosing information on product labels for antineoplastic drugs. *Can J Hosp Pharm*, 2013, 66: 256.
- 9 Dufour B, Toussaint-Hacquard M, et al. Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 647-652.
- 10 Tomaszuk-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J, et al. Which method of GFR estimation has the best prognostic value in patients treated with primary PCI: Cockcroft-Gault formula, MDRD, or CKD-EPI equation? --A 6-year follow-up. *Ren Fail*, 2011, 33: 983-989.
- 11 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. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22: 589-595.
- 12 薛苏闽,梁宏. ^{99m}Tc-DTPA 肾动态功能显像评估国内 MDRD 改良方程应用价值的初步研究. 广州:中山大学,2008.
- 13 张玫,刘健. MDRD 公式临床适用性的初步研究. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2007.
- 14 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. *Ann Intern Med*, 2006, 145: 247-254.
- 15 Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 1003-1009.
- 16 Kilbride HS1, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61: 57-66.
- 17 邢昌赢,王笑云. 免疫抑制剂在慢性肾脏病中的应用研究. 南京:南京医科大学,2006.

(收稿日期:2014-04-20)

(本文编辑:张志成)

消 息

欢迎订阅《实用检验医师杂志》

《实用检验医师杂志》2009 年 12 月创刊,刊号:CN 11-5864/R,ISSN 1674-7151,季刊,国内外公开发行,邮发代号:6-245,10.00 元/期,全年定价 40 元。欢迎单位和个人在当地邮局或《实用检验医师杂志》编辑部订阅,也可通过中国医师协会检验医师分会网站(www.cmdal.org; www.cmdal.com)信箱及本刊编辑平台(www.cjocp.com; www.cjocp.org)订阅。

