

肌酐全年龄阶段新公式在慢性肾脏病患者中的临床应用研究

黄思华 吴锡信

524023 广东湛江, 广东医科大学(黄思华); 510317 广东广州, 广东省第二人民医院肾内科(黄思华、吴锡信)

通讯作者: 吴锡信, Email: wxxnebs@sina.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.011

【摘要】 **目的** 比较5种肌酐公式估算的肾小球滤过率(eGFR), 探讨肌酐全年龄阶段(FAS)公式对慢性肾脏病(CKD)患者肾功能不全的诊断效能。**方法** 选择2015年12月至2018年1月就诊于广东省第二人民医院肾内科的2219例CKD患者, 根据美国肾脏患者生存质量提倡指南(K/DOQI)的诊断标准分为CKD 1~5期。所有患者于1个月内以^{99m}Tc-二亚乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc-DTPA)清除率评估肾小球滤过率(Tc-GFR), 同时检测血肌酐(SCr)。分别采用基于SCr的Cockcroft-Gault(C-G)公式、中国改良简化肾脏病膳食改良试验(cMDRD)公式、慢性肾脏病流行病学协作组(CKD-EPI)公式、吴氏测算(MC)公式、FAS公式计算eGFR, 并经体表面积校正。比较各种公式计算的eGFR与Tc-GFR的差异; 采用Spearman相关分析评估各种公式eGFR与Tc-GFR的相关性。以Tc-GFR为参考标准, 评价各种公式的偏倚、精确性和准确性; 绘制各种公式eGFR的受试者工作特征曲线(ROC), 评估其对CKD患者肾功能不全的诊断效能。**结果** 根据纳入、排除标准筛选患者后, 共382例CKD患者纳入最终分析, CKD 1~5期患者分别为31、69、92、75、115例。在全体患者中, 各种公式的eGFR与Tc-GFR差异均有统计学意义, 且eGFR与Tc-GFR均呈显著正相关, 以cMDRD公式eGFR与Tc-GFR的相关性最好($r=0.883, P=0.000$), MC公式的相关性最差($r=0.848, P=0.000$); FAS公式eGFR在CKD 2期患者中与Tc-GFR的相关性最好($r=0.538, P=0.000$), 在CKD 5期患者中的相关性最差($r=0.229, P=0.014$)。以Tc-GFR为参考标准, FAS公式偏倚最小[Tc-GFR与eGFR差值=8.64, 95%可信区间(95%CI)=7.04~10.19], 准确性最佳[eGFR落入Tc-GFR 30%范围内的百分比(P30)=42.67%, 95%CI=37.69~47.65]; CKD-EPI公式精确性最好(Tc-GFR与eGFR差值的 $Q_R=17.43, 95%CI=15.33~21.28$)。ROC曲线分析显示, cMDRD公式的ROC曲线下面积(AUC)最大(0.944), 特异度最高(87.23%); 而CKD-EPI公式的敏感度最高(94.00%), MC公式的AUC最小(0.918)。FAS公式的AUC为0.940(95%CI=0.917~0.964, $P=0.000$), 大于MC公式, 但与其他公式差异无统计学意义; 当FAS公式eGFR的最佳截断值为 $32.62 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 时, 敏感度为93.00%, 特异度为81.56%, 阳性预测值为83.64%, 阴性预测值为11.54%。**结论** 与C-G、cMDRD、CKD-EPI、MC 4个公式相比, FAS公式的偏倚更小、准确性更高; 用FAS公式诊断CKD患者肾功能不全时具有较高的敏感度和特异度, 可应用于CKD患者早期GFR值的测定。**临床试验注册** 中国临床试验注册中心, ChiCTR1800017727。

【关键词】 肾小球滤过率; 慢性肾脏病; 肌酐; 公式

基金项目: 广东省佛山市医学科技计划项目(2015AB000642)

Clinical application of full age spectrum formula based on serum creatinine in patients with chronic kidney disease

Huang Sihua, Wu Xixin
Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China (Huang SH); Department of Nephrology, Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou 510317, Guangdong, China (Huang SH, Wu XX)
Corresponding author: Wu Xixin, Email: wxxnebs@sina.cn

【Abstract】 Objective To compare the estimated glomerular filtration rates (eGFR) by five formulas based on serum creatinine (SCr), and to explore the diagnostic efficacy of full age spectrum (FAS) equation based on SCr for renal insufficiency in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** 2219 patients with CKD admitted to department of nephrology of Guangdong Provincial Second People's Hospital from December 2015 to January 2018 were enrolled. According to the diagnostic criteria of kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI), patients were divided into CKD 1-5 stages. In all patients, Tc-GFR was measured by clearance rate of ^{99m}Tc-diethylene triaminepentaacetic acid (^{99m}Tc-DTPA) within 1 month, and SCr was determined. The eGFR was calculated by Cockcroft-Gault (C-G) formula bases on SCr, Chinese modified modification of diet in renal disease (cMDRD) equation, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Group (CKD-EPI) equation, measure and calculation (MC) equation and FAS equation, respectively, and body surface area (BSA) was used for correction of eGFR. The differences of Tc-GFR and eGFR calculated by different formulas were compared, and the correlations between eGFR calculated by different formulas and Tc-GFR were analyzed by Spearman correlation analysis. Tc-GFR was used as a reference standard to evaluate the bias,

precision and accuracy of eGFR formulas, and the receiver operating characteristics (ROC) curve of each eGFR formula was plotted to evaluate its diagnostic efficacy for renal insufficiency in patients with CKD. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, 382 patients with CKD were enrolled in the final analysis. There were 31, 69, 92, 75 and 115 patients with CKD 1-5 stages, respectively. In all patients, the differences between Tc-GFR and eGFR calculated by different formulas were statistically significant, and eGFR was positively correlated with Tc-GFR. The best correlation coefficient was between eGFR of cMDRD formula and Tc-GFR ($r = 0.883, P = 0.000$), and the lowest was of MC formula ($r = 0.848, P = 0.000$). The best correlation between the eGFR calculated by FAS formula and the Tc-GFR was in CKD 2 stage ($r = 0.538, P = 0.000$), and the lowest correlation was found in CKD 5 stage ($r = 0.229, P = 0.014$). Compared with Tc-GFR (the reference equation), the FAS formula showed the smallest bias [the difference between Tc-GFR and eGFR = 8.64, 95% confidence interval (95%CI) = 7.04-10.19], and the best accuracy [the percentage of eGFR falling into the range of Tc-GFR $\pm 30\%$ (P30) = 42.67%, 95%CI = 37.69-47.65]; CKD-EPI equation showed the best precision (Q_R of the difference between Tc-GFR and eGFR = 17.43, 95%CI = 15.33-21.28). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of cMDRD formula was the largest (0.944), and the specificity was the highest (87.23%); the sensitivity of CKD-EPI formula was the highest (94.00%); and the AUC of MC formula was the smallest (0.918). The AUC of FAS formula was 0.940 (95%CI = 0.917-0.964, $P = 0.000$), it was higher than that of MC formula, but there was no significant difference between FAS formula and other formulas. When the cut-off value of eGFR calculated by FAS formula was $32.62 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value was 93.00%, 81.56%, 83.64%, 11.54%, respectively. **Conclusion** Compared with C-G formula, cMDRD formula, CKD-EPI formula and MC formula, FAS formula showed smaller bias and higher accuracy, and had higher specificity and sensitivity in the diagnosis of renal insufficiency in patients with CKD, which could be applied to the determination of GFR in early stage of CKD. **Clinical Trial Registration** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1800017727.

【Key words】 Glomerular filtration rate; Chronic kidney disease; Creatinine; Equation

Fund program: Medical Science and Technology Planning Project of Foshan City of Guangdong Province (2015AB000642)

慢性肾脏病(CKD)患病率高、治疗周期长、预后差、医疗费用昂贵,严重影响人类健康和生活质量^[1]。血肌酐(SCr)是目前用于评估肾小球滤过率(GFR)的内源标志物,美国肾脏患者生存质量提倡指南(K/DOQI)提出SCr不能单独评估,建议应用公式评估^[2]。Pottel等^[3]开发了肌酐全年龄阶段(FAS)公式,其偏倚小,准确性、精确性佳,但国内相关研究尚少。本研究比较了5种肌酐公式估算的肾小球滤过率(eGFR),探讨FAS公式对CKD的诊断效能。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择2015年12月至2018年1月就诊于广东省第二人民医院肾内科的2219例CKD患者,根据K/DOQI诊断标准分为CKD 1~5期^[4]。

1.1.1 纳入标准:①符合CKD诊断标准^[4];②入院3d内测定SCr、血尿素(SUr)等;③1个月内以^{99m}Tc-二亚乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc-DTPA)清除率评估GFR。

1.1.2 排除标准:①存在急性肾衰竭(ARF)、急性肾性肾炎(RPGN)、CKD急性加重;②测定GFR前1周进行透析;③临床资料不全。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会审批(审批号:2018-SNKWZ-008),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1800017727),所有检测均获得患者或家属知情同意。

1.2 资料收集:①一般资料:性别、年龄、身高、体

重、原发疾病、体表面积、体重指数(BMI);②实验室指标:SCr(酸性苦味酸法)、SUr和尿酸。体表面积= $0.0061 \times \text{身高} + 0.0128 \times \text{体重} - 0.1529$ ^[5]。

1.3 Tc-GFR:经肘静脉快速注射^{99m}Tc-DTPA,计算分肾GFR,经体表面积校正,记为Tc-GFR。

1.4 eGFR的计算:采用基于SCr的Cockcroft-Gault(C-G)公式^[6]、中国改良简化肾脏病膳食改良试验(cMDRD)公式^[7]、慢性肾脏病流行病学协作组(CKD-EPI)公式^[8]、吴氏测算(MC)公式^[9]、FAS公式分别计算eGFR,结果经体表面积校正。

1.5 统计学分析:应用SPSS 22.0及MedCala 15.2.2软件分析数据。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示。采用Spearman相关分析评价5种公式eGFR与Tc-GFR的相关性;采用配对样本 t 检验比较5种公式eGFR与Tc-GFR的差异;公式的偏倚采用eGFR与Tc-GFR的差值表示,精确性采用差值的四分位数间距(Q_R)表示,准确性采用eGFR落入Tc-GFR 30%范围内的百分比(记为P30)表示,P30越大,说明准确性越好;利用bootstrap方法随机抽样1000次计算95%可信区间(95%CI)。Tc-GFR $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 作为肾功能不全的诊断标准^[4],采用受试者工作特征曲线(ROC)分析并比较各种公式eGFR的诊断效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征:共 382 例 CKD 患者纳入最终分析,男性 228 例,女性 154 例;年龄 19~87 岁,平均(53.24±15.18)岁;原发性肾小球疾病 184 例(48.1%),糖尿病肾病 45 例(11.8%),良性小动脉性肾硬化症 42 例(11.0%),梗阻性肾病 17 例(4.4%),成人型多囊肾 15 例(3.9%),痛风性肾病 10 例(2.6%),肾小管间质疾病 9 例(2.4%),肾萎缩 9 例(2.4%),肾动脉狭窄 3 例(0.8%),乙型肝炎病毒相关性肾炎 2 例(0.5%),抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)

相关性血管炎 1 例(0.3%),过敏性紫癜性肾炎 1 例(0.3%),病因不明 44 例(11.5%)。CKD 1~5 期患者分别为 31、69、92、75、115 例;患者基本信息见表 1。

2.2 eGFR 与 Tc-GFR 的关系(表 2):各公式 eGFR 与 Tc-GFR 间差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),且 eGFR 与 Tc-GFR 均呈显著正相关,以 cMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR 的相关性最好,MC 公式的相关性最差;FAS 公式 eGFR 在 CKD 2 期患者中与 Tc-GFR 的相关性最好($r=0.538, P=0.000$),在 CKD 5 期患者中的相关性最差($r=0.229, P=0.014$)。

表 1 CKD 1~5 期患者一般资料以及 Tc-GFR 和各种公式 eGFR 的结果

CKD 分期	例数		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 [kg, $M(Q_L, Q_U)$]	SUr [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	SCr [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	体表面积 [m^2 , $M(Q_L, Q_U)$]	
	男性	女性							
1 期	31	11	20	50.65±15.66	159.39±8.43	55.00(49.00, 63.00)	5.12(4.01, 6.39)	94.00(86.00, 109.00)	1.49(1.43, 1.64)
2 期	69	48	21	52.71±14.87	163.15±6.80	65.00(57.75, 71.75)	6.96(5.44, 9.53)	141.00(114.50, 165.00)	1.67(1.58, 1.78)
3 期	92	57	35	54.58±15.76	162.71±8.50	61.00(52.00, 70.00)	10.73(8.18, 14.43)	192.00(156.25, 274.50)	1.63(1.48, 1.77)
4 期	75	42	33	56.81±14.88	162.07±7.73	61.00(51.00, 69.00)	16.18(11.76, 25.83)	399.00(282.00, 549.00)	1.61(1.46, 1.76)
5 期	115	70	45	50.84±14.98	162.15±8.43	60.00(52.00, 68.00)	25.98(18.90, 34.45)	828.00(611.00, 1108.00)	1.61(1.48, 1.73)

CKD 分期	例数 (例)	Tc-GFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$, $M(Q_L, Q_U)$]		eGFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$, $M(Q_L, Q_U)$]				
		C-G 公式	eMDRD 公式	CKD-EPI 公式	MC 公式	FAS 公式		
1 期	31	101.63(98.19, 112.09)	62.28(54.59, 77.47)	72.24(67.65, 93.23)	69.48(64.58, 85.92)	164.81(115.48, 183.69)	69.77(62.98, 88.13)	
2 期	69	71.31(67.49, 78.38)	48.20(38.31, 64.37)	47.26(37.64, 61.59)	47.53(35.71, 62.36)	84.88(68.72, 108.97)	49.51(38.27, 64.46)	
3 期	92	40.94(34.30, 50.85)	31.36(22.67, 39.45)	31.63(21.65, 41.30)	30.55(21.75, 41.01)	64.84(48.67, 86.87)	33.24(25.64, 43.33)	
4 期	75	23.74(18.78, 26.95)	14.82(10.35, 20.81)	12.50(8.58, 18.37)	12.57(8.85, 18.23)	37.06(24.95, 50.89)	16.51(12.27, 22.46)	
5 期	115	8.37(4.78, 11.29)	8.09(6.26, 10.39)	5.55(3.95, 7.34)	5.85(4.10, 7.62)	18.37(13.67, 23.96)	8.87(6.71, 11.24)	

注:CKD 为慢性肾脏病, Tc-GFR 为以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二亚乙基三胺五乙酸($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)清除率评估的肾小球滤过率, eGFR 为估算的肾小球滤过率, SUr 为血尿素, SCr 为血肌酐; C-G 公式为基于 SCr 的 Cockcroft-Gault 公式, eMDRD 公式为中国改良简化肾脏病膳食改良试验公式, CKD-EPI 公式为慢性肾脏病流行病学协作组公式, MC 公式为吴氏测算公式, FAS 公式为肌酐全年龄阶段公式

表 2 CKD 1~5 期患者各种公式 eGFR 与 Tc-GFR 的关系

指标	秩和检验		相关性分析		指标	秩和检验		相关性分析	
	Z 值	P 值	r 值	P 值		Z 值	P 值	r 值	P 值
全体 (n=382)					CKD 3 期 (n=92)				
C-G 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-10.680	0.000	0.855	0.000	C-G 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-5.206	0.000	0.243	0.020
eMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-12.589	0.000	0.883	0.000	eMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-5.740	0.000	0.221	0.034
CKD-EPI 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-12.802	0.000	0.882	0.000	CKD-EPI 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-5.907	0.000	0.228	0.029
MC 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-14.322	0.000	0.848	0.000	MC 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-7.056	0.000	0.148	0.159
FAS 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-9.901	0.000	0.877	0.000	FAS 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.626	0.000	0.235	0.024
CKD 1 期 (n=31)					CKD 4 期 (n=75)				
C-G 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.801	0.000	-0.157	0.398	C-G 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-5.143	0.000	0.309	0.007
eMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.390	0.000	0.441	0.013	eMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-5.983	0.000	0.376	0.001
CKD-EPI 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.586	0.000	0.312	0.088	CKD-EPI 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-6.157	0.000	0.370	0.001
MC 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.527	0.000	0.530	0.002	MC 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-6.432	0.000	0.285	0.013
FAS 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.664	0.000	0.231	0.211	FAS 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.768	0.000	0.336	0.003
CKD 2 期 (n=69)					CKD 5 期 (n=115)				
C-G 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-6.544	0.000	0.451	0.000	C-G 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-0.466	0.641	0.157	0.094
eMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-6.867	0.000	0.598	0.000	eMDRD 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.214	0.000	0.234	0.012
CKD-EPI 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-6.974	0.000	0.567	0.000	CKD-EPI 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.033	0.000	0.231	0.013
MC 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-4.876	0.000	0.469	0.000	MC 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-9.090	0.000	0.208	0.026
FAS 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-6.962	0.000	0.538	0.000	FAS 公式 eGFR 与 Tc-GFR	-2.403	0.016	0.229	0.014

注:CKD 为慢性肾脏病, eGFR 为估算的肾小球滤过率, Tc-GFR 为以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二亚乙基三胺五乙酸($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)清除率评估的肾小球滤过率; C-G 公式为基于血肌酐的 Cockcroft-Gault 公式, eMDRD 公式为中国改良简化肾脏病膳食改良试验公式, CKD-EPI 公式为慢性肾脏病流行病学协作组公式, MC 公式为吴氏测算公式, FAS 公式为肌酐全年龄阶段公式

表3 以 Tc-GFR 为参考标准时各种 eGFR 公式的偏倚、精确性及准确性

CKD 分期	例数 (例)	偏倚 [Tc-GFR 与 eGFR 差值 (95%CI)]				
		C-G 公式	cMDRD 公式	CKD-EPI 公式	MC 公式	FAS 公式
全体	382	10.34 (8.56 ~ 12.22)	10.80 (9.33 ~ 12.29)	11.29 (9.72 ~ 12.83)	-21.17 (-23.92 ~ -18.53)	8.64 (7.04 ~ 10.19)
1期	31	39.40 (32.36 ~ 46.70)	26.08 (19.55 ~ 31.97)	28.90 (21.95 ~ 35.70)	-50.43 (-64.78 ~ -36.74)	30.59 (24.14 ~ 37.22)
2期	69	21.96 (17.88 ~ 25.77)	22.66 (19.04 ~ 26.17)	23.33 (19.56 ~ 26.86)	-19.80 (-27.04 ~ -12.40)	21.47 (18.36 ~ 24.98)
3期	92	9.84 (6.39 ~ 13.04)	10.78 (7.62 ~ 13.84)	11.27 (8.26 ~ 14.25)	-25.77 (-32.19 ~ -20.46)	7.86 (4.91 ~ 10.65)
4期	75	5.25 (2.15 ~ 8.04)	7.71 (5.16 ~ 9.93)	8.02 (5.41 ~ 10.32)	-17.25 (-22.38 ~ -12.57)	4.47 (1.80 ~ 6.49)
5期	115	-0.75 (-1.89 ~ 0.32)	1.61 (0.63 ~ 2.59)	1.47 (0.46 ~ 2.38)	-13.00 (-15.26 ~ -10.78)	-1.63 (-2.67 ~ -0.63)

CKD 分期	例数 (例)	精确性 [Tc-GFR 与 eGFR 差值的 Q_R (95%CI)]				
		C-G 公式	cMDRD 公式	CKD-EPI 公式	MC 公式	FAS 公式
全体	382	20.72 (16.99 ~ 23.78)	17.62 (15.49 ~ 20.27)	17.43 (15.33 ~ 21.28)	26.45 (22.28 ~ 31.78)	17.63 (15.39 ~ 20.65)
1期	31	29.81 (15.04 ~ 40.00)	23.25 (10.11 ~ 33.08)	24.32 (13.69 ~ 35.33)	61.80 (33.59 ~ 83.43)	23.03 (14.43 ~ 38.76)
2期	69	22.72 (15.56 ~ 29.88)	16.36 (11.89 ~ 24.11)	20.17 (13.52 ~ 24.92)	34.80 (18.83 ~ 45.09)	21.46 (13.80 ~ 25.14)
3期	92	23.42 (16.90 ~ 28.65)	19.72 (16.93 ~ 26.36)	21.62 (15.77 ~ 26.64)	37.85 (28.78 ~ 44.55)	19.09 (13.24 ~ 25.43)
4期	75	9.18 (6.28 ~ 14.01)	8.03 (5.26 ~ 11.89)	8.55 (6.12 ~ 11.91)	23.92 (17.25 ~ 30.95)	10.07 (7.31 ~ 13.07)
5期	115	6.90 (5.84 ~ 8.45)	6.21 (5.21 ~ 7.51)	6.07 (5.04 ~ 7.31)	11.46 (9.86 ~ 15.16)	6.83 (5.04 ~ 8.20)

CKD 分期	例数 (例)	准确性 [% , P30 (95%CI)]				
		C-G 公式	cMDRD 公式	CKD-EPI 公式	MC 公式	FAS 公式
全体	382	38.22 (33.33 ~ 43.11)	33.51 (28.75 ~ 38.26)	33.51 (28.75 ~ 38.26)	41.49 (35.70 ~ 47.28)	42.67 (37.69 ~ 47.65)
1期	31	29.03 (12.11 ~ 45.96)	54.84 (36.28 ~ 73.39)	45.16 (26.61 ~ 63.72)	32.26 (14.83 ~ 49.69)	48.39 (29.75 ~ 67.02)
2期	69	39.13 (27.32 ~ 50.94)	43.48 (31.48 ~ 55.47)	40.58 (28.70 ~ 52.46)	63.77 (52.14 ~ 75.40)	44.93 (32.89 ~ 56.96)
3期	92	43.48 (33.16 ~ 53.80)	40.22 (30.01 ~ 50.43)	36.96 (26.91 ~ 47.01)	31.52 (21.85 ~ 41.20)	47.83 (37.42 ~ 58.23)
4期	75	38.67 (27.39 ~ 49.95)	22.67 (12.97 ~ 32.36)	21.33 (11.84 ~ 30.82)	26.67 (16.42 ~ 36.91)	41.33 (29.93 ~ 52.74)
5期	115	35.65 (26.77 ~ 44.54)	23.48 (15.61 ~ 31.34)	31.30 (22.70 ~ 39.91)	12.17 (6.11 ~ 18.24)	37.39 (28.41 ~ 46.37)

注: Tc-GFR 为以 ^{99m}Tc -二亚乙基三胺五乙酸 (^{99m}Tc -DTPA) 清除率评估的肾小球滤过率, eGFR 为估算的肾小球滤过率, CKD 为慢性肾脏病, 95%CI 为 95% 可信区间, P30 为 eGFR 落入 Tc-GFR 30% 的百分比; C-G 公式为基于血肌酐的 Cockcroft-Gault 公式, cMDRD 公式为中国改良简化肾脏病膳食改良试验公式, CKD-EPI 公式为慢性肾脏病流行病学协作组公式, MC 公式为吴氏测算公式, FAS 公式为肌酐全年龄阶段公式

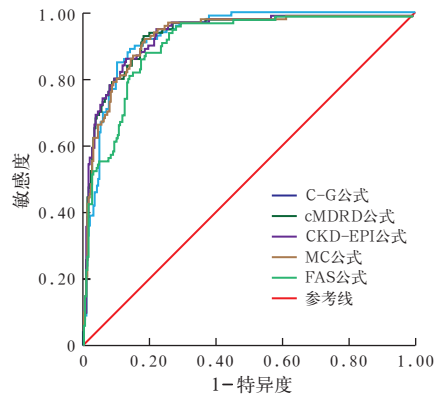
2.3 eGFR 公式的偏倚、精确性及准确性评估(表3): 以 Tc-GFR 为参考标准, 在偏倚方面, 以 FAS 公式的偏倚最小, C-G 公式次之, MC 公式偏倚最大; 在精确性方面, 以 CKD-EPI 公式的精确性最好, cMDRD 公式次之, MC 公式精确性最差; 在准确性方面, FAS 公式的准确性最好, MC 公式次之, cMDRD、CKD-EPI 公式准确性最差。

2.4 各公式 eGFR 对肾功能不全的诊断效能(表4; 图1): C-G 公式的阳性预测值最小, 阴性预测值最大; cMDRD 公式的 ROC 曲线下面积(AUC)最大, 特异度最高; CKD-EPI 公式的约登指数最高, 敏感度最高; MC 公式的 AUC 最小, 阳性预测值最高, 阴性预测值最低。FAS 公式的 AUC 为 0.940(95%CI=0.92 ~ 0.96, $P < 0.001$), 当其 eGFR 的最佳截断值为 $32.62 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时, 敏感度为 93.00%, 特异度为 81.56%, 阳性预测值为 83.64%, 阴性预测值为 11.54%。说明 CKD-EPI、cMDRD、FAS 3 个公式对肾功能不全的诊断效能最佳, C-G 公式次之, 而 MC 公式最差。

表4 各种 eGFR 公式对 CKD 患者肾功能不全的诊断效能

公式	AUC (95%CI)	P 值	最佳截断值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
C-G 公式	0.932 (0.907 ~ 0.957)	0.000	35.84	0.748	89.00	85.82	81.98	18.37
cMDRD 公式	0.944 (0.921 ~ 0.967) ^a	0.000	35.26	0.742	87.00	87.23	84.24	7.69
CKD-EPI 公式	0.943 (0.921 ~ 0.966) ^a	0.000	29.70	0.759	94.00	81.91	83.99	7.84
MC 公式	0.918 (0.890 ~ 0.945)	0.000	64.09	0.702	89.00	81.21	96.38	4.29
FAS 公式	0.940 (0.917 ~ 0.964) ^b	0.000	32.62	0.746	93.00	81.56	83.64	11.54

注: eGFR 为估算的肾小球滤过率, CKD 为慢性肾脏病, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; C-G 公式为基于血肌酐(SCr)的 Cockcroft-Gault 公式, cMDRD 公式为中国改良简化肾脏病膳食改良试验公式, CKD-EPI 公式为慢性肾脏病流行病学协作组公式, MC 公式为吴氏测算公式, FAS 公式为肌酐全年龄阶段公式; 与 MC 公式比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$



注: eGFR 为估算的肾小球滤过率, CKD 为慢性肾脏病, ROC 曲线为受试者工作特征曲线; C-G 公式为基于血肌酐(SCr)的 Cockcroft-Gault 公式, cMDRD 公式为中国改良简化肾脏病膳食改良试验公式, CKD-EPI 公式为慢性肾脏病流行病学协作组公式, MC 公式为吴氏测算公式, FAS 公式为肌酐全年龄阶段公式
图1 各种公式 eGFR 诊断 CKD 患者肾功能不全的 ROC 曲线

3 讨论

2016年, Pottel等^[3]基于6870例研究对象开发了适用于全年龄阶段人群的FAS公式。研究表明,在中青年患者中,与CKD-EPI公式相比,FAS公式的偏倚更小,准确性稍低;在老年患者中,与CKD-EPI公式相比,FAS公式偏倚更小,准确性更高。Björk等^[10]研究表明,FAS公式评估GFR的偏倚小、精确性高,准确性大于80%,可用于临床诊断肾功能不全。在本研究中,FAS公式的偏倚最小,准确性最佳;CKD-EPI公式的精确性最好,cMDRD、FAS公式次之,但优势不明显。FAS公式准确性不够高,可能与以下几点相关:①FAS公式中 Q 值是健康群体中特定年龄、性别对应的肌酐中位数^[11]。Jeong等^[12]研究表明:与CKD-EPI公式相比,使用白种人 Q 值的FAS公式偏倚更大(-2.5比-0.6),精确性更小(16.3比15.6),准确性更低(76.0%比76.6%);但当将白种人 Q 值校正为首尔 Q 值时,FAS公式的偏倚、精确性、准确性均有所改善(分别为-0.2、15.8、75.8)。故本研究中FAS公式采取白种人 Q 值而不是黄种人 Q 值进行评估,可能导致准确性不高,有待进一步研究证明。②本研究中糖尿病肾病患者所占比例较大(11.8%)。一方面,糖尿病患者GFR早期多升高;另一方面,研究表明,FAS公式适用于肾移植患者GFR的评估^[13],但对糖尿病肾病GFR的适用性仍需更多研究证明。③FAS公式是以菊粉清除率为参考,SCr经同位素稀释质谱法校正,而本研究中则是用碱性苦味酸法测定SCr,结果一般偏高,但当患者存在溶血或高脂时,结果可偏低^[14],这些都可能影响本研究中FAS公式的准确性。

Trocchi等^[15]研究表明,评估肾功能不全时,各种eGFR评估公式可以交替使用,且使用FAS公式可获得更高的发生率,高于CKD-EPI公式。本研究中各种eGFR公式对肾功能不全诊断效能的评价结果显示,各种eGFR公式AUC均大于0.90,约登指数均大于0.7,且均表现出较高的特异度及敏感度,且均 $P=0.000$ 。以cMDRD公式AUC最大,MC公式AUC最小。FAS公式AUC为0.940,明显高于MC公式,但与其他公式差异无统计学意义;约登指数0.746,最佳截断值为 $32.62 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。表明FAS公式诊断肾功能不全时,与C-G、cMDRD、CKD-EPI 3个公式具有相同的效能,优于MC公式,可用于CKD早期测定GFR值。

综上所述,与CG、cMDRD、CKD-EPI、MC 4个

公式相比,FAS公式偏倚更小、准确性更高;用FAS公式eGFR诊断CKD患者肾功能不全时具有较高的敏感度和特异度,可用于CKD早期测定GFR值。

参考文献

- [1] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治专家组. 慢性肾脏病防治行动——慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 健康指南(中老年), 2017(4): 16-17.
Expert Group on Early Detection and Standardized Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease in Shanghai. Prevention and treatment of chronic kidney disease: guidelines for screening, diagnosis and treatment of chronic kidney disease [J]. Health Guide, 2017(4): 16-17.
- [2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (2 Suppl 1): S1-266.
- [3] Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31 (5): 798-806. DOI: 10.1093/ndt/gfv454.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2013, 158 (11): 825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [5] 胡咏梅, 武晓洛, 胡志红, 等. 关于中国人体表面积公式的研究[J]. 生理学报, 1999, 51 (1): 45-48. DOI: 10.3321/j.issn:0371-0874.1999.01.008.
Hu YM, Wu XL, Hu ZH, et al. Study of formula for calculating body surface areas of the Chinese adults [J]. Acta Physiol Sin, 1999, 51 (1): 45-48. DOI: 10.3321/j.issn:0371-0874.1999.01.008.
- [6] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. Nephron, 1976, 16 (1): 31-41. DOI: 10.1159/000180580.
- [7] 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.
- [8] 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. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [9] 吴锡信, 陈江林, 彭健. 肾小球滤过率的相关因素分析及新测算公式的创建[J]. 复旦学报(医学版), 2002, 29 (4): 305. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2002.04.018.
Wu XX, Chen JL, Peng J. Analysis of the relative factors of glomerular filtration rate and establishing the new formula for measurement and calculation [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2002, 29 (4): 305. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2002.04.018.
- [10] Björk J, Bäck SE, Ebert N, et al. GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: a European multicenter analysis in older adults [J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56 (3): 422-435. DOI: 10.1515/eclm-2017-0563.
- [11] Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods [J]. Clin Chim Acta, 2008, 396 (1-2): 49-55. DOI: 10.1016/j.cca.2008.06.017.
- [12] Jeong TD, Cho EJ, Lee W, et al. Accuracy assessment of five equations used for estimating the glomerular filtration rate in Korean adults [J]. Ann Lab Med, 2017, 37 (5): 371-380. DOI: 10.3343/alm.2017.37.5.371.
- [13] Heldal K, Midtvedt K, Hartmann A, et al. Estimated glomerular filtration rate in stable older kidney transplant recipients: are present algorithms valid? A national cross-sectional cohort study [J]. Transpl Int, 2018, 31 (6): 629-638. DOI: 10.1111/tri.13137.
- [14] 宋云霄, 欧美贤, 李水军, 等. 同位素稀释质谱法、酶法和碱性苦味酸法测定血清肌酐方法比较[J]. 检验医学, 2013, 28 (8): 698-703. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2013.08.012.
Song YX, Ou MX, Li SJ et al. Methodology comparison of serum creatinine determined by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry, enzymatic method and Jaffe method [J]. Lab Med, 2013, 28 (8): 698-703. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2013.08.012.
- [15] Trocchi P, Girndt M, Scheidt-Nave C, et al. Impact of the estimation equation for GFR on population-based prevalence estimates of kidney dysfunction [J]. BMC Nephrol, 2017, 18 (1): 341. DOI: 10.1186/s12882-017-0749-5.

(收稿日期: 2018-04-20)