

不同肾小球滤过率估算方程在术前肾癌患者中的临床应用研究

吴燕¹, 谌海兰², 侯玉磊², 毕小云², 徐华建², 胥颺², 陈特^{2△}

(重庆医科大学附属第一医院:1. 输血科;2. 医学检验科 400016)

[摘要] **目的** 评价 7 种不同估算肾小球滤过率(eGFR)方程在术前肾癌患者肾功能监测方面的应用价值。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2015 年 9 月该院泌尿外科肾细胞癌术前住院患者 386 例,以^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像测定肾小球滤过率(GFR)作为参考标准(rGFR),与 7 种 eGFR 做比较。用 Spearman 相关性分析和 Bland-Altman 一致性分析评价“金标准”GFR(rGFR)与 eGFR 的相关性;计算系列诊断性能指标及受试者工作特征曲线(ROC)评价各估算方程在不同影响因素下的诊断能力。**结果** 7 种 eGFR 与 rGFR 的结果具有相关性(P 均 <0.001)。从诊断性能来看,eGFR1 和 eGFR2 较好;而通过各估算方程 ROC 曲线发现,eGFR5、eGFR2 和 eGFR1 的 ROC 曲线下面积相对较高。**结论** 7 种 eGFR 方程在术前肾癌患者肾功能评价方面存在一定差异。CKD-EPI 公式诊断价值最大,其次为瑞金公式,但是对于大于 70 岁的患者不适用。

[关键词] 肾肿瘤;肾小球滤过率;肾功能;诊断性能

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1066-04

The application of different GFR estimation equations in pre-operative patients with renal cell carcinoma

Wu Yan¹, Shen Hailan², Hou Yulei², Bi Xiaoyun², Xu Hua Jian², Xu Biao², Chen Te^{2△}

(1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Medical Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the diagnostic performances of seven estimation formulas for glomerular filtration rate (GFR) in pre-operative patients with renal cell carcinoma. **Methods** A total of 386 pre-operative patients with renal cell carcinoma in the first affiliated hospital of Chongqing medical university from January 2012 to October 2014 were selected. All the patients' GFRs were measured by the renal dynamic imaging with ^{99m}Tc-DTPA as reference (rGFR) and the seven GFR estimation equations (eGFR) were compared with the rGFR respectively. Their correlations and consistencies were observed with spearman correlation analysis and Bland and Altman analysis. The diagnostic sensitivity, specificity and likelihood ratios were calculated and the eGFR accuracies were assessed with receiver operator curve (ROC) analysis. **Results** The correlations between the rGFR and eGFRs were significantly ($P < 0.001$). In addition, CKD-EPI-Asian Crea and Ruijin formula were more accurate than others in different stages with larger ROC area in diagnosing renal cell carcinoma. **Conclusion** There were significant correlations between the eGFRs and rGFR, but some deviations existed. CKD-EPI-Asian Crea and Ruijin formula were more suitable for assessment of eGFR of pre-operative patients with renal cell carcinoma. However, both of these equations had a few limitations.

[Key words] kidney neoplasms; glomerular filtration rate; kidney function; diagnostic performance

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是评估肾功能的一个重要指标,但是其参考方法费用昂贵,临床依从性差,难以作为临床常规检测手段。2012 年,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)颁布的“慢性肾脏病评估与管理临床实践指南”推荐联合血清肌酐(Cr)及其估算的 GFR 值(eGFR)进行肾功能的评估^[1]。近年来,随着胱抑素 C(CysC)不断推广,eGFR 方程得到了进一步发展。目前,国内一些临床实验室开始将 eGFR 作为常规肾功能指标应用于临床评价,相比传统肾功能指标,其反映的肾功能准确性有所提高^[2]。但是,由于 eGFR 公式的拟合参数及适用人群的不同,各种估算公式的临床适应性存在较大差别。肾透明细胞癌是泌尿系统常见的恶性实体肿瘤,占原发性肾癌的 80%~90%^[3]。准确、快速、持续地评估肾癌患者肾功能对于其用药和手术具有重要意义,但是肾癌患者肾脏存在不同程度的病理改变,其 GFR 的估算数据是否与实际病情相符缺少相关评估。本研究以肾动态显像法测定 GFR 作为“金标准”(rGFR),分析近年来临床上具有一定代表性且基于不同因素建立的 7 个 GFR 估算公式是否适用于术前

肾癌患者肾功能的评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 9 月本院泌尿外科肾癌住院患者 386 例(表 1)。患者的临床资料包括性别、年龄、病史、临床诊断和术前实验室检测数据。所有病例均为首次发现的肾透明细胞癌患者,排除标准:(1)妊娠及哺乳期女性患者;(2)脱水、肺水肿、尿路梗阻及其他严重体液平衡紊乱者;(3)由于临床用药、造影检查等诱因导致的急性肾损伤或者急性肾功能不全者;(4)肌肉萎缩、肢体缺如者;(5)使用甲氧苄啶和西咪替丁等影响血 Cr 水平的药物者;(6)已经进行了肾部分切除术或者肾癌根治术的患者。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 标本 目标患者禁食 12 h 后,次日早晨采集静脉血,分离血清并测定血 Cr、尿素(Urea)和胱抑素 C(CysC)。

1.2.2 仪器 罗氏 Modular DDPP 全自动生化分析仪用于测定 Cr、Urea 和 CysC;SPECT 测定^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像计算出来的 GFR 作为 rGFR。

1.2.3 试剂 (1)Cr、Urea:试剂、校准品来源于罗氏公司;(2)CysC:试剂、校准品来源于四川迈克生物技术有限公司。(3)^{99m}Tc-DTPA:放射性示踪剂来源于广州市高科同位素医药有限公司,放射化学纯度大于 95%,体积小于 1 mL。

表 1 研究对象一般情况

变量	男	女
性别(n)	209	177
年龄范围(岁)	43~84	26~79
平均年龄(±s,岁)	53.50±13.80	52.20±12.60
体质量指数(±s,kg/m ²)	25.30±3.31	22.30±2.85
肿瘤分期(AJCC)		
I 期	66	55
II 期	53	45
III 期	44	37
IV 期	46	40

1.3 方法

1.3.1 质量控制 本科室罗氏 Modular DDPP 全自动生化分析仪仪器校验频率是 1 年/次,所有标本均在有效期内进行检测。每个分析批测定质控 1 次,确保在质控后进行标本的检测。

1.3.2 检测方法 Cr 和 Urea 测定采用酶法,且可溯源至参考测量程序 IDMS;Cys C 测定采用乳胶颗粒增强比浊法,参考物质可溯源至 JCTLM2012 ERM-DA471/IFCC;rGFR 测定方法为肾动态显像法,具体操作如下:试验前 30~60 min,患者饮水 300~500 mL,排尿并记录身高、体质量。用双探头 SPECT 仪对预装^{99m}Tc-DTPA 的注射器计数 6 s,受检者取仰卧位,采集后位影像,视野包括双肾和膀胱。一侧肘静脉注射弹丸式注射^{99m}Tc-DTPA 5 mCi 后开始连续采集图像(1 s/桢采集 60 s,20 s/桢采集 29 min)。采集完毕后,再次采集空注射器计数 6 s。根据前后注射器计数值计算注入体内药物剂量。利用 ROI 技术勾画双肾轮廓和本底区,随后使用配套软件进行图像处理并生成肾图,得出双肾 GFR。

1.3.3 估算 GFR 的计算 测定的 Cr、Urea 和 CysC 分别带入本研究纳入的估算方程^[4-9],计算获得 eGFR。其中,CysC 的单位为 mg/L;Cr 的单位为 mg/dL;尿素的单位为 mmol/L。

1.4 统计学处理 rGFR 与各 eGFR 的一致性采用 Spearman 相关性分析和 Bland-Altman 一致性分析;计算系列诊断性能指标并统计分析各估算方程的诊断价值;最后用受试者工作特征曲线(ROC)评价各估算方程在不同影响因素下的诊断能力。Bland-Altman 一致性分析和 ROC 曲线下面积比较采用 Med Calc11.4.2.0 处理,其余统计分析应用 SPSS V21.0 软件分析

处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(四分位数)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各方程估算值与 rGFR 的一致性分析 rGFR 与各估算方程计算的 eGFR 差异性、一致性见表 3。相关性分析显示,rGFR 和各评估方程计算的 eGFR 间有相关性($P < 0.05$)。一致性分析中,落在一致性界限外的百分比在 2.80%~4.90%,经 χ^2 检验(Fisher 精确检验),差异无统计学意义($\chi^2 = 2.174, P > 0.05$)。eGFR1、eGFR2、eGFR4 的精确性相对较大(截距宽度相对较小);eGFR1、eGFR3、eGFR4 的准确性相对最大(斜率最小)。

2.2 GFR 临界值为 60 mL⁻¹·min⁻¹·1.73 m⁻² 时各评估方程的诊断性能比较 以 KDIGO(2013)指南推荐的肾功能损害的 GFR 临界值 60 mL/(min·1.73 m²)来评估各方程的诊断性能(表 4)。阳性似然比和比数比最高的 3 个 eGFR 方程分别为 eGFR1、eGFR5 和 eGFR2,这 3 个方程的诊断性能最佳;而 eGFR1 的阴性似然比最接近 0.1,具有最佳的排除诊断能力,其次为 eGFR2。

2.3 各评估方程在不同因素影响下的 ROC 曲线比较 利用 MedCalc11.4.2.0 软件对不同因素下各估算方程 ROC 曲线下面积进行两两比较发现:不同 GFR 临界值、年龄、性别和 BMI 对各估算方程在肾癌患者肾功能的评估均有不同程度的影响,见表 5。分别采用临界值为 90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²、60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² 和 45 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² 来评价公式的准确性^[10]。临界值在 90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² 时,各方程 ROC 曲线下面积差异无统计学意义($P > 0.05$);临界值在 60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² 时,eGFR1、eGFR2 和 eGFR5 的 ROC 曲线下面积明显高于其他估算方程($P < 0.05$);临界值在 45 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² 时,eGFR4 和 eGFR5 的 ROC 曲线下面积明显低于其他估算方程($P < 0.05$)。各估算方程评估女性 GFR 的各 ROC 曲线下面积均无统计学差异;男性 GFR 评估中,eGFR3 和 eGFR4 明显低于其他估算方程的 ROC 曲线下面积($P < 0.05$)。在年龄小于 60 岁的人群中,eGFR1、eGFR2 和 eGFR5 的 ROC 下面积明显高于其他估算方程($P < 0.05$);而 60~70 岁的人群中,eGFR1 和 eGFR3 的 ROC 下曲线面积明显高于其他估算方程($P < 0.05$);大于 70 岁的患者所有估算方程的 ROC 曲线下面积无统计学意义,且诊断性能较差。分别评价轻量和超体质量人群中 GFR 公式的准确性^[11-12]。BMI < 25 kg/m² 时,eGFR3 和 eGFR4 的 ROC 下面积明显低于其他估算方程($P < 0.05$);而 BMI ≥ 25 kg/m² 时,eGFR1 和 eGFR2 曲线下面积明显高于其他估算方程。

表 3 386 例肾癌患者 rGFR 与各估算方程计算的 GFR 差异性和一致性分析

方程	eGFR mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	相关性分析		Bland-Altman 一致性分析			
		r	P	平均偏差	斜率	截距	界外[n(%)]
rGFR	90.06±25.24	—	—	—	—	—	—
eGFR1	90.66(74.18,106.55)	0.590	0.000	2.4	0.003	2.18	4(2.80)
eGFR2	80.32(67.52,93.42)	0.584	0.000	10.4	0.160	-3.21	4(2.80)
eGFR3	77.87(61.66,96.89)	0.533	0.000	13.8	0.015	15.07	7(4.90)

续表 3 386 例肾癌患者 rGFR 与各估算方程计算的 GFR 差异性和一致性分析

方程	eGFR mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²	相关性分析		Bland-Altman 一致性分析			
		r	P	平均偏差	斜率	截距	界外[n(%)]
eGFR4	87.99(70.30,102.35)	0.512	0.000	5.6	0.013	4.45	6(4.20)
eGFR5	71.51(58.66,82.17)	0.529	0.000	20.4	0.416	-12.86	6(4.20)
eGFR6	83.25(64.60,99.30)	0.573	0.000	10.3	0.026	8.09	6(4.20)
eGFR7	93.63(74.53,107.54)	0.557	0.000	0.8	-0.089	8.79	6(4.20)

eGFR1:CKD-EPI Cr 亚洲方程;eGFR2:瑞金方程;eGFR3:CKD-EPI CysC 方程;eGFR4:中国 eGFR 协作组 CysC 方程;eGFR5:Schwartz 方程;eGFR6:CKD-EPI Cr、CysC、年龄联合方程;eGFR7:中国 eGFR 协作组 Cr、CysC、年龄联合方程;-:表示此项无数据。

表 4 GFR 临界值为 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 时各评估方程诊断性能比较(%)

方程	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	诊断准确性	阳性似然比	阴性似然比	比数比
eGFR1	0.93	0.53	0.94	0.50	0.88	1.97	0.13	14.75
eGFR2	0.91	0.53	0.94	0.45	0.87	1.94	0.16	11.86
eGFR3	0.82	0.65	0.94	0.32	0.79	2.32	0.28	8.21
eGFR4	0.89	0.53	0.93	0.39	0.85	1.89	0.21	9.08
eGFR5	0.80	0.76	0.96	0.34	0.80	3.41	0.26	13.26
eGFR6	0.86	0.53	0.93	0.33	0.82	1.82	0.27	6.81
eGFR7	0.90	0.53	0.93	0.41	0.85	1.91	0.19	9.87

表 5 各评估方程在不同影响因素下的 ROC 曲线下面积比较

项目	n	GFR1	GFR2	GFR3	GFR4	GFR5	GFR6	GFR7
临界值(mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)								
45	386	0.801	0.790	0.763	0.740*	0.749*	0.783	0.768
60	386	0.896*	0.875*	0.799	0.819	0.892*	0.841	0.850
90	386	0.936	0.937	0.900	0.915	0.946	0.925	0.926
性别								
女	177	0.991	0.980	0.982	0.973	0.969	0.980	0.981
男	209	0.829	0.830	0.743*	0.757*	0.827	0.792	0.807
年龄(岁)								
<60	186	0.880*	0.894*	0.782	0.810	0.912*	0.842	0.845
60~70	126	0.894*	0.860	0.890*	0.854	0.870	0.873	0.873
>70	74	0.714	0.728	0.662	0.677	0.687	0.681	0.662
BMI(kg/m ²)								
<25	209	0.884	0.892	0.833*	0.852*	0.920	0.862	0.876
≥25	177	0.814*	0.808*	0.632	0.637	0.707	0.688	0.682

*:P<0.05,性别、年龄、BMI 均以 GFR 临界值为 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 时进行各 eGFR 的分析比较。

3 讨 论

研究结果显示,7 个估算公式计算的 GFR 与 rGFR 有明显相关性,但是结果均存在一定的偏差。其中,CKD-EPI 作为肾癌患者 GFR 评估的方程诊断价值最大,其次为瑞金方程,但是二者仍然存在一些局限性。在纳入的 7 个估算方程中,中国 eGFR 协作组方程(eGFR4)和瑞金方程是以简化的 MDRD 方程为基础,根据我国 CKD 患者临床资料对简化 MDRD 方程进行校正后的简化 MDRD 方程,但是依然存在精度有限和系统性偏差的缺陷^[13-15]。而 CKD-EPI 公式是为了克服 MDRD 公式的局限性并在更为广泛的人群中建立的 eGFR 估算公式,其研究人群纳入了不同地区的健康人群和 CKD 患者,同时还考虑了体质量、糖尿病、肾移植等因素的影响,且有 CKD-EPI Cr、

CKD-EPI CysC 及 CKD-EPI SCr-CysC 3 种不同的公式。大量临床研究显示,CKD-EPI 较 MDRD 具有更好的诊断性能,这与本研究的结论也基本吻合^[10,16]。

在纳入的估算公式中,以 CKD-EPI-Asian Cr 的诊断性能最佳,而 CKD-EPI CysC、CKD-EPI Cr-CysC 联合估算公式及其他联合估算公式的诊断性能均低于前者。这与部分文献报道的在 CKD 患者中,CKD-EPI CysC 和 CKD-EPI Cr-CysC 联合估算公式较 CKD-EPI Cr 具有更好的准确性的观点存在矛盾。分析原因:(1)该公式主要是以 CKD 患者作为基线数据推导建立,肾癌患者与 CKD 患者在病理特征上存在明显差别,因此其适应性有所不同;(2)肾癌患者 CysC 升高比较明显,导致估算公式的准确性降低。CysC 的优势在于早期肾脏损伤的

评估能力,而肾癌患者的肾功能通常均受到不同程度的影响,其灵敏度难以体现。也有文献报道,CKD-EPI CysC 和 CKD-EPI Cr-CysC 联合估算公式并不优于 CKD-EPI Cr 公式,同时,由于 CysC 的测定会增加患者就医成本,因此,CKD-EPI-Asian Cr 公式更适用于肾癌患者的肾功能评估^[17]。

通过对估算公式影响最大的几个因素的分析发现,不同因素对于估算公式的计算影响不一,在 7 个估算公式中,CKD-EPI-Asian Cr 受到干扰因素的影响相对最小,其次为瑞金方程和 Schwartz 公式。值得注意的是,在用 CKD-EPI-Asian Cr 和瑞金方程评估 GFR 时,要注意大于 70 岁的老年患者会存在明显偏差,应避免使用(表 5)。另外,本文参考标准是采用肾动态显像法测定的 GFR 作为 rGFR,虽然其准确度稍逊于双血浆法测定 GFR,但是二者具有很好的相关性($r=0.900, P<0.05$),评价结论可信^[18]。

综上所述,CKD-EPI-Asian Cr 在肾癌患者的 GFR 评估中具有较好的诊断性能,其次为瑞金公式,但是在临床使用过程中仍然存在一些局限性。因此,针对肾癌患者进行现有公式的修正补充或者建立新的 eGFR 公式很有必要。目前情况下,使用 CKD-EPI-Asian Cr 公式和瑞金公式均可较为准确地对患者进行 GFR 估算,但是应充分考虑患者的实际情况和潜在的估算偏差,必要时仍需采用参考方法进行 GFR 的测定。本研究的不足之处在于纳入分析的病例数较少,本文所持观点需要更大规模和样本量的临床研究进一步研究证实。

参考文献

- [1] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-623.
- [2] 安玉,刘志红. 肾小球滤过率估算公式的发展改进及应用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014(5): 462-466, 450.
- [3] Pastore AL, Palleschi G, Silvestri L, et al. Serum and urine biomarkers for human renal cell carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2015(2015): 251403.
- [4] 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]. *Kidney Int*, 2011, 79(5): 555-562.
- [5] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [6] 倪顾鸿. 肾小球滤过率评估公式的比较[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(2): 159-163.
- [7] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Improved GFR estimation

by combined creatinine and cystatin C measurements[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(12): 1535-1542.

- [8] Chehade H, Cachat F, Jannot AS, et al. Combined serum creatinine and cystatin C Schwartz formula predicts kidney function better than the combined CKD-EPI formula in children[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 38(4): 300-306.
- [9] Trimarchi H, Murryan A, Toscano A, et al. Proteinuria, (99m) Tc-DTPA scintigraphy, creatinine-, cystatin- and combined-based equations in the assessment of chronic kidney disease[J]. *ISRN Nephrol*, 2014(2014): 430247.
- [10] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate[J]. *JAMA*, 2012, 307(18): 1941-1951.
- [11] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation[J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000(894): 1-253.
- [12] Grapsa E, Pipili C, Angelopoulos E, et al. Comparison of creatinine clearance estimates in subgroups based on Body Mass Index and albumin[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2016, 68(1): 20-26.
- [13] 谢莹莹. 不同肾小球滤过率方程在中国糖尿病患者的临床应用及评价[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(4): 685-690.
- [14] 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, 22(10): 589-595.
- [15] 张静. 不同肾小球滤过率估计公式对体检人群肾功能的评价[J]. *重庆医学*, 2015, 44(6): 798-803.
- [16] 王蓓丽. 估算肾小球滤过率在慢性肾脏疾病诊疗中的研究现状[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, (12): 899-902.
- [17] Akerblom A, Wallentin L, Larsson A, et al. Cystatin C- and creatinine-based estimates of renal function and their value for risk prediction in patients with acute coronary syndrome: results from the PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) study[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(9): 1369-1375.
- [18] 曾凤伟. ^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像、简化 MDRD 方程及 CKD-EPI 方程评价慢性肾脏病患者肾功能的比较[J]. *广东医学*, 2014, 35(7): 1012-1016.

(收稿日期: 2016-08-05 修回日期: 2016-10-05)

(上接第 1065 页)

- [7] Simonsen LL, Sonne-Holm S, Krasheninnikoff M, et al. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors[J]. *Injury*, 2007, 38(10): 1146-1150.
- [8] 郭祁,何大炜,孙宁,等. 创伤后肘关节僵硬 553 例回顾性分析[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(2): 83-89.
- [9] 刘璠. 肘关节僵硬的手术治疗[J]. *中华肩肘外科电子杂志*, 2013, 1(1): 1-3.

- [10] 朱宝玉,王万春,唐新桥. 创伤性关节炎发病机制研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2007, 28(4): 245-247.
- [11] 何大炜,查晔军,蒋协远. 肘关节僵硬[J]. *中国医刊*, 2014, 49(1): 23-25.

(收稿日期: 2016-07-26 修回日期: 2016-09-24)