血肌酐水平、MDRD-GFR、CG-GFR 与肾小管间质病变相关性研究*

任 丽¹, 蒋素华¹, 刘 红¹, 丁小强¹, 宋凌燕², 许迅辉^{1Δ}(复旦大学附属中山医院:

1. 肾内科; 2. 检验科, 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨血肌酐(SCr)、估算肾小球滤过率(eGFR)水平与肾小管间质病变程度间的相关性。**方法** 2007 年 1 月至 2010 年 3 月因体检异常来本院就诊且经肾活检确诊为肾脏病的 357 例患者, 对他们的临床和病理资料进行回顾性分析。所有患者都检测 SCr, 并用肾脏病膳食改良试验(MDRD)和 Cockcroft-Gault(CG)公式计算 eGFR; 病理学分级参照 Katakuchi 半定量积分标准。**结果** 随肾小管间质形态学改变加重, SCr 呈明显升高趋势, 而 CG-GFR、MDRD-GFR 呈显著下降趋势, SCr、CG-GFR、MDRD-GFR 均与小管间质病变存在显著相关($r=0.626, -0.596, -0.600; P<0.001$)。SCr 正常范围($<115 \mu\text{mol/L}$)时, 90% 以上的患者出现了不同程度的小管间质损伤, 13.2% 的患者出现了中重度小管间质病变; SCr 水平和小管间质病变的相关性减弱; 38.9% 的患者出现了 GFR 异常($<90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 与 GFR 正常($\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)者相比, 肾小管间质病变分级构成比有显著性差异。**结论** 肾功能与肾小管间质的形态学改变既联系密切, 又不完全平行。SCr 异常时, 对肾小管间质病变的辅助诊断价值较大; 但当其在所谓正常范围时, 需根据 MDRD 或 CG 方程估算 GFR, 这时 GFR 对小管间质病变有更好的预测性。

【关键词】 血肌酐; 肾小球滤过率; 肾小管间质病变; 肾活检

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.22.002

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)22-2436-03

The relationship between the level of serum creatinine, MDRD-GFR, CG-GFR and renal tubulointerstitial lesion REN

Li¹, JIANG Su-hua¹, LIU Hong¹, DING Xiao-qiang¹, SONG Ling-yan², XU Xun-hui¹. 1. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between the level of SCr and eGFR and the degree of tubulointerstitial injury. **Methods** From January 2007 to March 2010, 357 patients were hospitalized due to physical abnormalities and diagnosed as kidney disease by renal biopsy, whose clinical and pathological data were retrospectively analyzed. SCr was detected in all patients, and the eGFR was calculated with MDRD and Cockcroft-Gault (CG) formula while the renal histopathology was quantified according to Katakuchi semi-quantitative standards. **Results** 174 patients were male, 183 cases were female, with the average age of 41.3 ± 14.3 years old. With the aggravation of tubulointerstitial injury, SCr level increased and eGFR decreased gradually. The degree of tubulointerstitial lesion showed positive correlation with SCr level, negative correlation with CG-GFR and MDRD-GFR ($r=0.626, -0.596, -0.600; P \text{ all} < 0.001$). When SCr was in the normal range ($<115 \mu\text{mol/L}$), 90% of the patients had various degrees of tubulointerstitial damage, and 13.1% of the patients had moderate or severe tubulointerstitial lesions; the correlation between SCr level and tubulointerstitial damage became weak; the constitution of tubulointerstitial lesion classification in patients with abnormal GFR was significantly different from that in patients with normal GFR. **Conclusion** The changes of tubulointerstitial morphologic are closely linked with renal function, but incompletely parallel. Serum creatinine in the abnormal range could be used to diagnose tubulointerstitial injury well. However, when the level serum creatinine was in the so-called normal range, estimating GFR by the MDRD or Cockcroft-Gault equation was preferred to assess renal tubulointerstitial injury.

【Key words】 serum creatinine; glomerular filtration rate; renal tubulointerstitial lesion; renal biopsy

不同病因导致的肾小球疾病多数存在肾小管上皮细胞损伤和间质纤维化, 肾小管间质病变对肾小球疾病病程的进展起着重要作用, 即使有肾小球疾病, 若尚未伴随明显的肾间质损伤, 也不会出现肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)明显下降^[1]。肾活检是判断肾小管间质病变的直接方法, 但作

为创伤性检查, 肾活检无法作为一种常规、动态的检测手段, 尤其是在一些基层医院。因此, 血生化指标如肾功能在一定程度上弥补了这些不足。血肌酐(serum creatinine, SCr)是广泛应用于临床的、经典的肾功能指标, 是形态学诊断的重要补充。但 SCr 易受年龄、性别、种族、体型、饮食习惯及药物等影响, 有

时 SCr 并不能真实反映肾功能的高低。临床上常通过一些公式来消除一些因素的影响,尽量客观评价 GFR 水平,此时的 GFR 被称为估算的 GFR (eGFR),包括 CG-GFR (Cockcroft-Gault 公式) 和 MDRD-GFR (MDRD 公式)^[2]。目前,SCr、eGFR 与肾小管间质病变之间有何联系缺乏系统研究。为此,本文选择因体检发现异常来本院就诊并经肾活检明确诊断为肾病的患者,分析 SCr、CG-GFR、MDRD-GFR 与肾小管间质形态学改变之间的关系,以阐明它们对肾小管间质病变的辅助诊断价值,指导临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析了 2007 年 1 月至 2010 年 3 月间因体检发现尿检异常和(或)肾功能异常来本院肾内科就诊,并经肾活检明确诊断为肾病的患者 357 例,其中男 174 例,女 183 例,平均年龄(41.3±14.3)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 采用酶比色法测定 SCr 本院检验科 SCr 正常值范围 44~115 μmol/L;谷氨酸脱氢酶法测定血清尿素氮(BUN);终点比色法测定清蛋白。CG 方程计算:GFR=[(140-年龄)×体质量(kg)×(0.85 女性)]/(72×SCr);MDRD 方程计算:GFR=170×SCr^{0.999}×年龄^{-0.176}×BUN^{-0.170}×清蛋白^{0.318}×(0.762 女性)。

1.2.2 病理指标 光镜检查所有标本进行石蜡包埋,分别行 HE、PAS、Masson 染色。肾小管间质各项病理参数的半定量积分采用 Katafuchi^[3]标准,总积分为 0~9 分,其中间质炎性细胞浸润(0~3 分),间质纤维化(0~3 分)和小管萎缩(0~3 分)。

1.3 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用构成比,组间比较采用 Fisher 确切概率法计算 χ^2 值;相关分析采用 Spearman 法。*P* < 0.05 差异有统计学意义。所有统计学处理采用 SPSS 16.0 软件完成。

2 结 果

2.1 临床病理特点 357 例患者经肾穿刺明确诊断为肾病,包括免疫球蛋白 A 肾病 158 例(44.3%),轻微病变 34 例(9.5%),局灶节段增生性肾小球肾炎 33 例(9.2%),膜性肾病 27 例(7.6%),局灶节段肾小球硬化 26 例(7.3%),狼疮性肾炎 13 例(3.6%),硬化性肾炎 10 例(2.8%),系膜增生性肾炎 10 例(2.8%),高血压肾损害 10 例(2.8%),糖尿病肾病 7 例(2.0%),其他 29 例(8.1%)。小管间质病变 0 分为 20 例(5.6%),1~3 分为 217 例(60.8%),4~6 分为 81 例(22.7%),7~9 分为 39 例(10.9%),近 1/3 患者(120 例)行肾活检时小管间质病变已达中重度,且大部分为中青年患者(年龄 41.3±14.3 岁)。在患者性别、年龄、体质量指数(BMI)间无统计学意义,各组间配对 *t* 检验无统计学意义,CG、MDRD 两公式计算所得 eGFR 有统计学差异,见表 1。

2.2 SCr、MDRD-GFR、CG-GFR 与小管间质病变相关性分析

SCr 随着肾小管间质损伤的加重逐渐升高,MDRD-GFR 与 CG-GFR 则逐渐减低(见表 1)。Spearman 法双变量相关分析显示,SCr 水平与小管间质病变程度呈显著正相关,相关系数(*r*)为 0.626(*P*<0.001)。由 CG 及 MDRD 公式计算所得 eGFR 与小管间质病变程度呈显著负相关,*r* 分别为 -0.596、-0.600。根据 SCr 将 357 例患者分为小于 115 μmol/L(221 例)和大于或等于 115 μmol/L(136 例)亚组分别进行相关性分析,发现:当 SCr<115 μmol/L 时,SCr 由 CG 及 MDRD 公式计算所得 eGFR 与小管间质病变间的相关性较 SCr≥115 μmol/L 时明显减弱,但该亚组患者仍存在一定比例和不同程度的小管间质病变(0 分占 9.0%,1~3 分占 77.8%,4~6 分占 12.7%,7~9 分占 0.5%)。由表 3 可见,SCr 正常组的 221 例患者中仅 20 例未见小管间质异常,29 例患者已达中重度损伤,占有中重度病变例数的 24.2%(29/120)。SCr 正常范围时,38.9% 的患者出现了 GFR 下降(<90 mL/min/1.73 m²),与 GFR 正常者相比,肾小管间质病变积分有显著性差异($\chi^2 = 8.954, P = 0.019$),见表 2、3。

表 1 357 例患者肾小管间质病变总评分分级与临床指标

项目	肾小管间质病变积分			
	0 分	1~3 分	4~6 分	7~9 分
<i>n</i>	20	217	81	39
男/女	7/13	106 /111	44 /37	22 /17
年龄(岁)	34.70±14.81	42.29±14.62	41.09±14.14	39.67±11.64
BMI(kg/m ²)	23.42±3.72	23.87±3.62	23.43±3.45	22.12±3.06
SCr (μmol/L)	64.65±14.05	93.71±60.01★	179.55±137.08★▼	411.56±290.22★▼●
CG-GFR (mL/min/1.73 m ²)	115.99±32.29	94.09±34.68★	61.79±40.64★▼	26.87±17.00★▼●
MDRD-GFR(mL/min/1.73 m ²)	114.09±35.45	87.76±33.53★	53.98±31.44★▼	23.98±17.08★▼●

注:与 0 分相比,★*P*<0.01;与 1~3 分相比,▼*P*<0.01;与 4~6 分相比,●*P*<0.01

表 2 SCr、CG-GFR、MDRD-GFR 和肾小管间质病变相关性分析

项目	<i>n</i> =357		SCr<115 μmol/L		SCr≥115 μmol/L	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SCr(μmol/L)	0.626	0.000	0.241	0.000	0.541	0.000
CG-GFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.596	0.000	-0.235	0.000	-0.521	0.000
MDRD-GFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.600	0.000	-0.225	0.001	-0.495	0.000

表 3 221 例 SCr 正常 (<115 μmol/L) 患者小管间质病变情况

MDRD-GFR (mL/min/1.73 m ²)	肾小管间质病变积分				合计
	0 分	1~3 分	4~6 分	7~9 分	
n<90	3	67	15	1	86
n≥90	17	105	13	0	135
合计	20	172	28	1	221

注: $\chi^2=8.954, P=0.019$

3 讨 论

肾小管间质损伤是终末期肾衰竭的重要原因和共同通路^[4-5],而早期发现小管间质病变并采取适当的措施,对延缓和阻止发生严重的肾病具有十分重要的临床意义^[6]。肾功能和肾脏病理形态学改变密切相关。SCr 和 GFR 是反映肾功能的重要指标。同位素是测定 GFR 最为准确的方法,但因需要特殊仪器,目前只有一些大医院才能够开展此检查项目。目前,临床上主要根据 SCr 值,结合性别、年龄、身高、体质量、清蛋白、BUN 等指标估算 GFR,但由于计算繁琐,通常由肾脏专科医生完成。因此,SCr 仍是临床各科室评价肾功能最常用的指标。目前,SCr、eGFR 与肾小管间质病变之间的关系尚不清楚。本文发现,随小管间质形态学改变加重,SCr 呈明显升高趋势,而分别由 CG 公式和 MDRD 公式计算的 GFR 呈显著下降趋势,SCr、CG-GFR、MDRD-GFR 均与小管间质病变存在显著相关,提示 SCr 和 eGFR 是反映肾小管间质损伤的有效指标。但并非所有出现间质形态学改变的患者均出现 SCr 的异常,病理提示 SCr 正常者 (<115 μmol/L) 有 90% 以上的患者出现了不同程度的肾小管间质损伤,13.2% 的患者出现了中重度小管间质病变,另外,SCr<115 μmol/L 时,它和小管间质病变的相关性减弱。SCr 正常范围时,38.9% 的患者出现了

(上接第 2435 页)

由于扩增容易使结果失真,降低准确性,所以在实验设计时本课题组没有对样本进行 PCR 扩增。但是芯片杂交结果显示对杂交结果并没有影响,说明本课题研制的革兰阴性杆菌耐药基因检测芯片灵敏度较高,常规煮沸法提取的细菌基因组 DNA 均可以达到本课题所研制的芯片检测用样本的要求。

特异性和敏感性是病原微生物检测方法的两个主要指标,任何检测方法都需将假阳性和假阴性降到最低限度,以防止漏检和误检。基因芯片用于病原微生物耐药基因的检测,其敏感性与 PCR 相一致,但并不要求像用 PCR 直接诊断那样要求严格的引物设计和扩增条件。基因芯片检测中的 PCR 可用简并性引物、通用引物和随机引物对靶基因进行扩增标记,也可在低退火条件下用特异性引物 PCR 标记。样品的标记方法有多种。主要分两类,一类是引物标记荧光素、生物素、地高辛等;另一类是在基因扩增时加入荧光素、生物素、地高辛等标记的 dCTP 或 dUTP。常规的芯片标记技术,一般采 Cy3-dUTP (或者 Cy3-dCTP) 荧光标记核苷酸的方法,因为有个掺入比例 (和非标记 dNTP) 对效率影响相当大的问题,所以掺入效果不确切,而条件摸索较为敏感和繁琐。本试验采取的是 Cy3 标记随机引物的办法,获得了稳定的较好的实验结果。另一方面,采用随机引物荧光标记的方法,就不必针对每种耐药基因去筛

GFR 下降 (<90 mL/min/1.73 m²),与 GFR 正常者相比,肾小管间质病变分级构成比有显著性差异。

以上分析显示,肾功能与肾小管间质的形态学改变既联系密切,又不完全平行。SCr 异常时,对肾小管间质病变的辅助诊断价值较大,但当其在所谓正常范围时,并不代表小管间质一定完好无损,这时需根据性别、年龄、体质量等指标 eGFR,肾小球滤过率对小管间质病变有更好的预测性。必要时需结合患者的具体临床表现,及早肾活检,这对判断病情和预后、制定个体化治疗方案十分重要。

参考文献

- [1] 芦怡舟,郑春霞. 肾小球疾病与肾间质损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(3): 260-265.
- [2] 王芳,左力. 肾小球滤过率估计方式的选择[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6): 457-458.
- [3] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(1): 1-8.
- [4] Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage[J]. Am J Kidney Dis, 1992, 20(1): 1-17.
- [5] Meyer TW. Tubular injury in glomerular disease[J]. Kidney Int, 2003, 63(2): 774-787.
- [6] Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(1): 17-25.

(收稿日期: 2010-06-18)

选、合成特异性引物,不仅节省了大量时间和资金,并且以后如果需要侦测更多耐药基因表达,只需在芯片上添加相关探针即可,后续成本低,易于集成和推广。

参考文献

- [1] Marijan T, Plecko V, Vranes J, et al. Characterization of ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated from urine of nonhospitalized patients in the Zagreb region[J]. Med Glas Ljek komore Zenickodobojskog kantona, 2010, 7(1): 46-53.
- [2] leinberger DM, Girmm V, Rubtsova M, et al. Integrated detection of extended-spectrum-beta-lactam resistance by DNA microarray-based genotyping of TEM, SHV, and CTX-M genes[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(2): 460-471.
- [3] Zou W, Frye JG, Chang CW, et al. Microarray analysis of antimicrobial resistance genes in Salmonella enterica from preharvest poultry environment [J]. J Appl Microbiol, 2009, 107(3): 906-114.

(收稿日期: 2010-06-12)