

2 种 BSA 公式和 15 种 eGFR 公式的临床适用性

甘家红¹, 陈国涛², 常琳^{1△} (重庆市璧山区人民医院: 1. 检验科; 2. 肾内科 402760)

【摘要】 目的 探讨 15 种估算肾小球滤过率(GFR)的计算公式对评估患者分期的准确性, 从而建立适合该院的 GFR 正常参考范围。**方法** 检索该院肾脏内科 2012 年 1 月至 2014 年 1 月 207 例慢性肾脏病(CKD)患者作为患者组, 检测其肌酐(Cr)和胱抑素 C(Cys C)。不使用体表面积(BSA)标化, 使用许文生计算公式(Stevenson)和杜波依斯计算公式(DuBois)标化体表面积计算 GFR 的 3 种情况, 将 Cr 和 Cys C 检测值代入 15 个评估肾小球滤过率公式(eGFR), 所求的 GFR 按 K/DOQI 指南中的标准进行分期。通过计算加权 Kappa 值比较分期与临床诊断原始分期的一致性。检索该院同期 234 例健康体检者, 将其 Cr 值代入健康对照组选定的 eGFR 公式, 计算出 95% GFR 参考值范围。**结果** DuBois 公式标化的体表面积 $[(1.63 \pm 0.179) \text{m}^2]$ 大于 Stevenson 公式标化的体表面积 $[1.66 \pm 0.171] \text{m}^2$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间和组内的 eGFR、CKD 分期差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但组间加权 Kappa 差异无统计学意义($P > 0.05$)。基于 Cr 的 C-G 公式(eGFR1), 中国 eGFR 课题协助组方程 4(eGFR4)以及 Cys C 和 Cr 的中国 eGFR 课题协作组方程比其他 eGFR 公式具有更好的准确性。GFR 的 95% 生物参考区间初步确定为: 80~153 mL/min(中国 eGFR 协作组方程公式)。**结论** 本研究选择出最适合该院的 eGFR 公式和 GFR 正常参考范围。

【关键词】 估算肾小球滤过率; 体表面积; 加权 Kappa 值

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1769-03

The applicability of 15 eGFR formulas and 2 BSA formulas in wstimating GFR GAN Jia-hong¹, CHEN Guo-tao², CHANG Lin^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urology, People's Hospital of Bishan, Chongqing 402760, China)

【Abstract】 Objective To assessment the accuracy of the 15 kinds calculation formula of GFR for evaluating patients with stage and to establish the normal reference range for our hospital preliminary. **Methods** We searched 207 inpatients' creatinine and Cys-C measurement values from January 2012 to January 2014 in Nephrology of our hospital. In 3 cases, no indexing, indexing GFR for BSA based on the formula of DuBois and indexing GFR for BSA based on the formula of Stevenson, the Crea and Cys-C measurement values are substituted into 15 eGFR formulas then eGFRs are calculated. Staging again by K/DOQI guide standards. We compared the consistency of restaging and the original staging of clinical diagnosis by the weighted kappa value. Then we selected the most suitable eGFR formula for our hospital. 234 creatinine measurement values of medical patients in Healthy Ministry of our hospital from January 2013 to January 2014 will be substituted into the selected eGFR to obtain 95% GFR reference range. **Results**

BSA_DuBois ($1.63 \pm 0.179 \text{m}^2$) is slightly larger than BSA_Stevenson ($1.66 \pm 0.171 \text{m}^2$). There was a significant difference between the two kinds ($P < 0.05$). In 3 cases of indexing GFR, eGFRs and CKD stages among 3 groups and within each group were significant differences, but not weighted κ values of significant differences among the 3 groups. Creatinine-based C-G formula, China eGFR topics Collaborative Group Equations, based Cys-C and creatinine China eGFR topics Collaborative Group Equations compared to other eGFR formulas have better accuracy. In the case of no indexing for BSA, 95% reference interval of eGFR4 is 80—153 mL/min. **Conclusion** This study selected the most suitable for the hospital of eGFR formula and GFR normal reference range.

【Key words】 estimated glomerular filtration rate; body surface area; weighted Kappa

慢性肾脏病(CKD)是一种起因隐匿, 发病率高, 治疗费用高的公众健康防治疾病。肾小球滤过率(GFR)是评价肾功能的重要指标, 对于 CKD 的精确诊断、进程判断、疗效观察、指导用药等均有重要意义。目前评价 GFR 的“金标准”, 如菊粉(Inulin)清除试验等因繁琐、昂贵等原因在普通医疗机构难以常规开展。临床上一般将内源性标志物, 如肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys C)等的检测值代入相应的计算公式来评估肾小球滤过率(eGFR), 而不同计算公式计算的 GFR 结果也不相同, 所以 eGFR 公式的评价与选择对于临床决策至关重要。在已有文

献[1-4]报道的众多 eGFR 公式中, 本研究选取了 15 种适合中国人群的方程, 分别在不使用体表面积(BSA)、使用 BSA 许文生计算公式(Stevenson)和杜波依斯计算公式(DuBois)标化 GFR 这 3 种情况, 对其临床适用性进行初步探讨, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月该院肾脏内科住院的 18~80 岁患者 212 例, 剔除 5 个极端值, 共 207 例作为患者组, 排除其他疾病干扰因素^[5]。患者组按要求进行如下分组: 按性别分为男性组和女性组; 按年龄分为 18~38 岁组,

39~59 岁组和 60~80 岁组;根据内科学第 7 版慢性肾功能衰竭的诊断标准分为:CKD1 期、代偿期(相当于 CKD2 期)、失代偿期(CKD3 期)、衰竭期(CKD4 期)和尿毒症期(CKD5 期);患者组男性 130 例(62.80%),女性 70 例(37.20%);18~38 岁组 34 例(16.43%),39~59 岁组 85 例(41.06%)和 60~80 岁组 88 例(42.51%)。CKD1 期 0 例(0%)、代偿期(CKD2 期)37 例(17.87%)、失代偿期(CKD3 期)63 例(30.43%)、衰竭期(CKD4 期)43 例(20.77%)和尿毒症期(CKD5 期)64 例(30.92%)。高血压糖尿病肾病组 50 例(24.15%)。原发性继发性肾小球疾病组 54 例(26.09%)。肾小管间质病变组 39 例(18.84%)。原因不明组 64 例(30.92%)。选取同期该院 18~80 岁的健康体检者 7 028 例,剔除 24 个极端值。根据如下分组情况进行 24 区分层抽样:性别分为男性组和女性组;年龄分为 18~38 岁组、39~59 岁组和 60~80 岁组;月份分为 3~5 月组、6~8 月组、9~11 月组和 12~2 月组共 4 组,从每一区中随机抽取 10 例组成共 240 例抽样标本,再剔除 6 个极端值后共 234 例作为健康对照组。

1.2 仪器与试剂 (1)贝克曼 AU5800 仪器,采用肌酐酶法测定肌酐(Cr),试剂为北京康大公司提供。(2)胶乳增强免疫比浊法检测胱抑素 C(Cys C),试剂为重庆中元生物公司提供。严格按试剂盒说明书操作。

1.3 方法 检测内生肌酐清除率(Ccr)时需留取患者 24 h 尿,8:00 排尿 1 次,将膀胱排空,弃去尿液,此后收集各次排出的尿液,于 4℃保存。直到次日 8:00 最后一次排尿的全部尿液混匀后计量总体积,取 5 mL 于清洁容器内,注明尿量、身高和体质量。整个留取尿液过程中,患者按平时正常饮水,停用利尿剂,避免剧烈运动,留尿容器置入冰箱内。同时用真空负压管采集相应的空腹静脉血约 4 mL,采集后快速送至检验科,贝克曼 AU5800 仪器测定血肌酐、尿肌酐,结合 24 h 尿量、身高和体质量由公式 $Ccr = \text{尿肌酐浓度}(\mu\text{mol/L}) \times \text{每分钟尿量}(\text{mL/min}) / [\text{血肌酐浓度}(\mu\text{mol/L})]$ 计算 Ccr。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 16.0 统计学软件计算加权 Kappa 值(加权 κ 值),权重系数 $W_{ij} = 1 - [ABS(\text{CKD 原始分期} - \text{CKD 再分期})/4]$ 。正态性检验采用 *W* 检验或 *D* 检验。方差齐性检验采用单因素方差分析。应用 $\bar{x} \pm s$ 或四分位表示数据。正态且方差齐性采用 *t* 检验或方差分析比较组间差异性。非正态分布或方差不齐则用 Kendall 协同系数检验和秩和检验比较组间差异性。相关性使用 Pearson 相关系数。eGFR 公式再分期与原始分期的一致性评价应用加权 Kappa 值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 选择 eGFR 公式 DuBois 公式标化的体表面积 $[(1.63 \pm 0.179) \text{ m}^2]$ 大于 Stevenson 公式标化的体表面积 $[(1.66 \pm 0.171) \text{ m}^2]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 种 BSA 标化情况下,组间和组内的 eGFR、CKD 分期差异也均有统计学意义($P < 0.05$),但组间加权 κ 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。基于 Cr 的 C-G 公式(eGFR1)和中国 eGFR 课题协助组方程 4(eGFR4)、基于 Cys C 和 Cr 的中国 eGFR 课题协作组方程(eGFR13),比其他公式具有更好的准确性。上述 3 种公式与临床 CKD 的分期具有较高的一致性。见表 1 和图 1。

2.2 建立 GFR 参考范围 本研究选择未经过标化的中国 eGFR 协作组方程 4(加权 Kappa 值最大,0.655)进行

GFR95%生物参考区间的计算。健康对照组 234 例中的男性组和女性组 Cr 值均为正态性,且分别与全国同性别组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在未进行 BSA 标化的情况下,本组将健康对照组 234 例 Cr 值代入 eGFR4 公式[中国 eGFR 课题协助组方程 4: $GFR = 186 \times [(Cr/88.4) 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 1.233 (\times 0.742 \text{ 女性})]$],获得的 eGFR 呈整体正态性,性别分组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),即男性和女性参考范围一致,GFR 的 95%生物参考区间为 80~153 mL/min。见图 2。

表 1

eGFR 公式	未标化		BSA_DuBois 标化		BSA_Stevenso 标化	
	加权 κ 值	排名	加权 κ 值	排名	加权 κ 值	排名
1	0.566	3	0.628	1	0.65	1
2	0.496	8	0.498	6	0.521	4
3	0.433	12	0.441	13	0.45	13
4	0.655	1	0.574	2	0.588	2
5	0.482	10	0.495	7.5	0.493	7
6	0.484	9	0.499	5	0.517	5
7	0.538	4	0.510	4	0.512	6
8	0.502	7	0.495	7.5	0.462	12
9	0.515	6	0.482	9	0.471	9
10	0.534	5	0.474	10	0.468	11
11	0.422	13	0.465	11	0.469	10
12	0.449	11	0.462	12	0.49	8
13	0.583	2	0.563	3	0.575	3
14	0.419	14	0.421	14	0.434	14
15	0.343	15	0.381	15	0.408	15

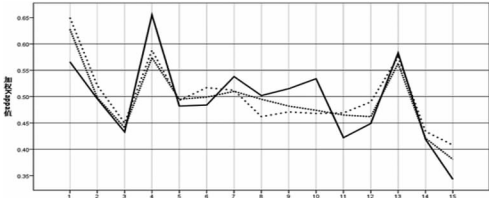


图 1 3 种 BSA 标化情况下 15 种 eGFR 公式再分期与原始分期的加权 Kappa 值

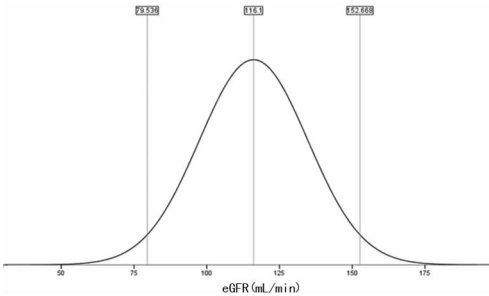


图 2 234 例健康对照组 GFR 的 95%生物参考区间

3 讨 论

CKD 是指肾损害大于或等于 3 个月,并伴有或不伴有 GFR 的降低。我国成年人群中 CKD 的患病率为 10.8%,而 CKD 的知晓率仅为 12.5%^[6]。

临床上用来评价 GFR 的经典指标主要有:菊粉、碘酞酸盐、碘海醇、血清 Cr 和 Ccr 等。菊粉、碘酞酸盐和碘海醇是检测 GFR 的金标准,但其繁琐在常规临床无法广泛应用。血清 Cr 参考范围较宽但灵敏度较差,只有当 GFR 下降大于 50% 时 Cr 才会轻微上升。Ccr 较血清 Cr 灵敏,但临床上因为 24 h 尿液标本采集不够准确,而且肾小管也分泌 Cr。所以临床将测量的内源性标志物,如 Cr、Cys C 等代入相应的计算公式来评估 eGFR,其中 Cockcroft-Gault 和 MDRD 公式是美国全国肾脏病基金会(NKF)在 K/DOQI 中建议成人使用的,也是目前临床上最常用的 GFR 评价公式^[7]。这 2 个公式都是基于苦味酸法检测 Cr 浓度。但随着 Cr 检验方法的变化,其逐渐被更准确的酶催化法取代,即 MDRD 简化公式 2(2007 年),计算只需 3 个参数(Cr、年龄和性别)^[8]。中国 eGFR 课题协助组针对我国 CKD 人群特点,采用多元逐步回归线法开发公式,与 MDRD 公式 1(2000 年)比较,更具优势,可以替代改良前简化 MDRD 方程,应用于我国 CKD 患者的 GFR 评估。

DuBois 体表面积计算公式是适合美国人群的公式^[9-10],而 Stevenson 体表面积计算公式是根据中国人群开发的^[11]。经过多元回归方程分析,最终形成 Stevenson 公式。在我国,这个公式被我国研究者作为参考公式并一直沿用至今。国内外虽然对 DuBios 公式和 Stevenson 公式进行了多次的修改和评价,但大多数 eGFR 公式在开发时大都采用 DuBois 体表面积计算公式,其中也包括中国 eGFR 协作组。

综上所述,eGFR 公式大多使用 DuBios 公式计算的 BSA 进行标化,但该院在标化 Ccr 时长期使用 Stevenson 公式计算 BSA,所以比较 2 种 BSA 之间的差异,对 eGFR 和分期的影响是非常重要的。由于我国没有建立自己的 CKD 临床实践指南,多数临床医师使用医院或科室自定的指南,最终导致对 CKD 患者进行评估时无统一标准^[12]。本实验以临床诊断的原始分期作为“金标准”缺乏严谨性,本组样本量少、健康对照组身高和体质量信息缺失、无 GFR 的金标准方法对比且参考 CKD 分期不严谨。基于这些因素,本研究认为 DuBois 公式计算 BSA 大于 Stevenson 公式计算。是否使用不同的 BSA 标化 GFR,以及使用不同 eGFR 公式所得到的 eGFR 和 CKD 分期不同,但无论使用何种公式,甚至不使用 BSA 标化 GFR,对临床 CKD 分期的准确性影响不大。未经标化的 Cr 的中国 eGFR 课题协助组方程 4(eGFR4)比其他 eGFR 公式具有更好的准确性,其 GFR 的 95%生物参考区间为 80~153 mL/min,推荐其为该院肾功能评估的参考值。

参考文献

[1] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clear-
(上接第 1768 页)
学杂志,2008,34(2):47-48.
[2] 钟诚.南海区 2005 年流行性腮腺炎流行病学分析及免疫策略探讨[J].中国热带医学杂志,2007,7(1):174-175.
[3] 尧怀志,俎炳灿.2004~2006 年许昌市 3 种急性呼吸道传染病流行病学分析[J].预防医学论坛,2008,14(4):341-342.
[4] 申振元,陈正利,马桂芳,等.2005 年河南省流行性腮腺炎流行特征分析[J].现代预防医学杂志,2007,34(8):1568-

ance from serum creatinine[J]. Nephron,1976,16(1):31-41.
[2] 全国 eGFR 课题协助组. 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.
[3] Levey AS,Stevens LA,Sehmid CH,et al. A new equation to estimate gloulerular filtration rate [J]. Ann Intern Med,2009,150(78):604-612.
[4] Stevens LA,Clayhon MA,Schmid CH,et al. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in muhiple ethnicities [J]. Kidney Int, 2011, 79 (64): 555-562.
[5] 杨澜伟,曾平,张林,等.慢性肾病患者基于血清胱抑素 C 与肌酐的肾小球滤过率估算方程的建立和评价[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(4):352-359.
[6] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China;a cross-sectional survey[J]. Lancet,2012,379(18):815-822.
[7] Eknoyan G,Levin NW. K/DOQI clinical practice guide-lines for chronic kidney disease:evaluation,classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis,2002,39(2 Suppl 1):S1-266.
[8] Inker A,Schmid CH,Tighiouart H,et al. Estimating glo-merular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med,2012,367(1):20-29.
[9] Du-Bois D. The measurement of the surface area of man [J]. Arch Intern Med,1995,16(12):868-881.
[10] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the ap-proximate surface area if height and weight be known. 1916[J]. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Ca-lif.),1989,5(5):303-307.
[11] Stevenson PH. Calculation of the body-surface area of Chinese[J]. Chin J Physiol,1998,1(6):13-24.
[12] 左力,王梅,王海燕. 部分肾科医生在慢性肾脏病诊断和
治疗领域中的工作概况[J]. 中华肾脏病杂志,2005,21(3):127-132.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-02-10)

1569.
[5] 马淑玲,张琼,刘树义,等.2006~2007 年房山区流行性腮腺炎病例流行病学分析[J]. 中国实用医学杂志,2008,18(119):91-92.
[6] 叶夏良,鲍夏艳,徐伟旺,等.松阳县 2004~2006 年流行性腮腺炎疫情分析[J]. 浙江预防医学杂志,2009,21(8):20-21.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-03-15)