

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.028

老年人群肾小球滤过方程评估的研究进展

田官强,李海燕,廖祖春 综述,宋 斌 审校

四川省德阳市人民医院肾内科,四川德阳 618000

摘 要:肾小球滤过率(GFR)对于慢性肾脏病的诊断具有重要意义,而在老年人群中与年龄相关的肾脏生理变化可能导致 GFR 降低。近年来,对 GFR 的关注不断增加,相关的临床研究也日益增多,相应的 GFR 测量及评估方法不尽相同,可能会导致在老年人群中估算 GFR 时产生差异。该文就不同 GFR 测量方法及不同 GFR 评估方程等进行综述,并对 GFR 标志物进行介绍。

关键词:肾小球滤过率; 肾功能; 慢性肾脏病; 老年人群

中图分类号:R692

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)08-1143-04

Progress of the evaluation of the glomerular filtration equation in the elderly

TIAN Guanqiang, LI Haiyan, LIAO Zuchun, SONG Bin

Department of Nephrology, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: Accurate estimation of glomerular filtration rate (GFR) is of great significance for the diagnosis of chronic kidney disease (CKD). In the elderly, age-related renal physiological changes may lead to the decrease of GFR. In recent years, the attention to GFR is increasing, and the related clinical research is also increasing, and the corresponding GFR measurement and evaluation methods are also different, which may lead to differences in the estimation of GFR in the elderly population. In this paper, different GFR measurement methods and different GFR evaluation equations are reviewed, and GFR markers are briefly introduced.

Key words: estimation of glomerular filtration rate; renal function; chronic kidney disease; elderly

慢性肾脏病(CKD)是一个日益严重的临床问题。尽管已经确定了 CKD 发生和发展的临床危险因素和生物标志物,但尚无准确的技术明确诊断和量化 CKD。肾小球滤过率(GFR)被广泛认为是衡量肾功能的最佳综合指标,其评估对于临床实践、研究和公众健康均是必不可少的^[1]。GFR 不能直接测量,但可以通过测量外源性滤过标志物的清除率,即测量的 GFR(mGFR)或从血清内源性滤过标志物的水平估计,即估计的 GFR(eGFR)来评估。肌酐和胱抑素 C 是最常用于评估 GFR 的内源性滤过标志物,eGFR 现在被临床实践指南和监管机构推荐用于 GFR 的常规评估。所有测量或估计 GFR 的方法均有局限性。而在老年人群中随着年龄的增长肾脏生理功能和肌肉质量均会发生变化,二者均可能影响 eGFR。因此,在临床实践中准确评估 GFR 对提高老年患者的诊治至关重要。本文简要回顾了老年人群 GFR 的测量方法及评估方法。

1 mGFR

1935 年,荷马·史密斯描述了持续静脉输液过程中菊糖的清除情况,至今仍是测量 GFR 的参考标准,但这一过程对于大多数实际情况来说比较复杂,并且价格昂贵,可使用越来越多的工具通过外源标记物测量 GFR。GFR 测量通常仅限于专门的设备,并且使用不同程序获得的结果存在差异^[2]。可用于 mGFR

的方法有很多种,如菊糖、异硫氰酸盐、⁵¹Cr-乙二胺四乙酸、碘海醇及 ^{99m}Tc-二乙烯三胺五乙酸的血浆清除率,其准确度均符合目前的标准。此外,通过 ^{99m}Tc-二乙烯三胺五乙酸动态肾显像的方法可以准确评估肾功能,尤其在单侧肾损害的情况下显得尤为重要^[3]。同样值得注意的是,上述研究用于评估 GFR 没有标准化,导致不同结果存在较大的差异^[4]。而在临床被用于测定 GFR 的放射性核素肾显像的准确度不如尿液或血浆清除的测定^[5]。因此,探索基于血清标志物的方程评估肾功能尤为重要。

2 eGFR

血清肌酐是最早用于评估 GFR 的内源性生物标志物,其基础是假设它是在稳定状态下产生、过滤和分泌的,然后发展了 Cockcroft-Gault(CG)方程、评估肾脏病改变饮食试验(MDRD)方程来估计肌酐清除率。自 20 世纪初以来,血清肌酐的有效性已经被认识,但它在生物机制和实验分析方面存在局限。从生物机制方面讲,使用血清肌酐估计 GFR 的 2 个主要限制是肌酐管状分泌的变化和血清肌酐排泄对肌肉代谢的依赖。此外,进食等因素也可致血清肌酐水平增加^[6]。从检测角度来看,主要存在 2 个限制。首先,实际用来测定血清肌酐水平的不同方法,即比色法、Jaffe 法和酶法具有不同的分析精度。酶法的精密程度明显高于 Jaffe 法。其次,这些不同检测方法的校

准标准可能会有所不同,这会导致实验室间血清肌酐结果存在差异。然而,随着血清肌酐校准标准化的实施,这个问题在很大程度上得到了解决。此外,大多数制造商现已开发出血清肌酐试剂盒,该试剂盒通过质谱测量的血清肌酐进行标准化校准,即同位素稀释质谱(IDMS),可用于追踪肌酐分析。使用 IDMS 追踪分析优点在于限制了 Jaffe 法和酶法分析之间观察到的差异。然而,即使 Jaffe 法是 IDMS 可追踪的,其精确度仍低于酶法^[7]。

2.1 CG 方程 CG 方程是在 1976 年建立的,它将年龄、性别和体质量作为变量估计 GFR(以 mL/min 为单位),该方程的主要优点之一是其数学简单性,在患者床边可采用。如今这种优势已经不明显,因为计算机和智能手机可以轻松地计算出更精细的数学方程式结果。CG 方程式具有以下几个弱点:(1)估计的是 24 h 肌酐清除率,而不是 GFR;(2)发展数据集仅包括白人,其中只有 4%是女性;(3)血清肌酐的测定采用的是准确但非标准化的方法,而在体质量指数异常个体中,方程中积分的协变量“权重”可能是不精确的潜在来源。有研究通过体表面积(BSA)校正了 CG 结果^[8],而每个人的 BSA 索引可能对个人产生误导,因此它系统地高估了 mGFR。它与 GFR 正常值的比较需要计算 BSA 并调整到 1.73 m^2 ;年龄系数太大,因此它低估了高龄个体(年龄>70 岁)的 mGFR;它在方程中包括了体质量,因此系统地高估了肥胖或水肿者的 mGFR;而且它不包含种族变量。CG 方程很受欢迎,在某些情况下仍在使用,特别是在推荐给药时^[9]。

2.2 MDRD 方程 MDRD 方程是在 1999 年由 LEVEY 等提出的一个新的基于肌酐的方程,根据年龄、性别、种族(非裔美国人与白人和其他种族)和血清肌酐(SCr)估计 BSA 的 GFR 指数[以 mL/(min· 1.73 m^2)为单位],纳入 1 628 例患有 CKD 的男性和女性的 SCr,平均 mGFR 为 $40\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 。该方程式旨在估算测定 GFR 为异硫氰酸盐的血浆清除率。在 2006 年将 SCr 测定法校准为可追踪 IDMS 的参考材料和方法,并重新表达了该方程式,用于 IDMS 可追踪的 SCr 测定。使用标准 SCr 值比较 MDRD 2006 方程和 CG 方程的性能显示,MDRD 方程比 CG 方程更准确,因为它具有更少的偏差和更高的精度^[10]。在同一研究人群中根据常用药物的模拟剂量推荐比较显示,MDRD 方程(去除 BSA 的指数)与 mGFR 的符合率明显高于 CG 方程^[11]。MDRD 方程的主要局限性是 MDRD 研究人群不包括 70 岁以上人群,在较高的 eGFR 时,它系统性地低估了 mGFR,因此不适合于评估糖尿病肾病及正常肌酐水平的患者^[8]。

2.3 慢性肾脏病流行病合作工作组(CKD-EPI)方程 CKD-EPI 方程是在 2009 年基于 MDRD 研究公

式的缺陷开发的,2012 年全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南推荐使用 CKD-EPI 方程作为常规计算 GFR 的方法,该方程将 SCr、年龄、性别、种族等作为变量。研究人群包括来自北美和欧洲不同人群的 8 254 例参与者,平均 mGFR 为 $68\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$,包括有和无肾脏疾病的人群,以及糖尿病患者、器官移植接受者和候选肾脏捐赠者。其中纳入的变量与 MDRD 方程中使用的变量相同,但变量的形式和系数不同,产生比 MDRD 方程更高的 eGFR 值。CKD-EPI 方程与 MDRD 方程比较,偏差更小,精度更高,尤其是在 $\text{eGFR} \geq 60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的情况下^[4]。

然而,上述方程分析的局限性之一是对老年人的定义,例如,65~70 岁患者与 80 岁以上患者的生理可能有很大不同。因此,提出了柏林倡议研究(BIS)方程^[12]及全年龄谱(FAS)方程^[13]。

2.4 BIS 方程 CG、MDRD 和 CKD-EPI 方程中尽管后者在这个年龄组纳入了约 650 例参与者,但均没有有在老年群体中形成统一的 GFR 公式。2012 年柏林倡议研究基于肌酐(BIS1)及基于肌酐和胱抑素 C(BIS2)估算 70 岁或 70 岁以上老年患者的 GFR。与现有基于肌酐或基于肌酐和胱抑素 C 的方程比较,新的 BIS1 和 BIS2 方程显示出更高的精度,表现出与 mGFR 有很好的 consistency,特别是在 $\text{eGFR} > 30\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的患者中(CKD 1~3 期)^[12],所有受试者的年龄均在 70 岁以上,中位年龄为 78.5 岁。与 MDRD 和 CKD-EPI 方程一样,BIS1 方程是以肌酐为基础的,考虑了年龄和性别,但没有考虑种族因素。在这项研究中碘海醇被用来评估 mGFR。BIS 调查人员比较了 BIS1 与 MDRD 和 CKD-EPI 方程的偏差,均高估了 mGFR,但 BIS1 的表现明显更好。

2.5 FAS 方程 对于儿童和青少年已经提出了与身高相关的方程^[14]和与身高无关的方程^[15]。在儿童、青少年、老年患者中计算 eGFR 时需采取不同的方程,而通过对不同年龄段和性别的 SCr 进行归一化,推导出一个适合于所有年龄组的单一 eGFR 方程,即 FAS 方程^[13],弥补了从儿科方程切换到成人方程或从成人方程切换到老年人方程时的不连续性,已成为儿童、青少年和老年人常用的 eGFR 方程的合理方案。但有研究表明,在中、重度肾功能损害的老年组人群中,其 GFR 值准确度不高^[16]。有研究表明,对于国内人群来说,与其他方程比较,结合肌酐与胱抑素 C 的 FAS 方程估计 GFR 的结果更精确,而且 GFR 分期的诊断一致性也更高^[17]。

2.6 胱抑素 C 上面关于肌酐的局限性也限制了基于血清生物标志物的 eGFR 方程的发展。现在逐渐引入临床的生物标志物是胱抑素 C,胱抑素 C 是一种蛋白酶抑制剂,是一种相对分子质量为 13.3×10^3 的碱性糖基化蛋白,在所有有核细胞中产生,分布于细

胞外液中。循环中的胱抑素 C 被肾小球自由过滤,经肾小管重吸收被完全分解代谢,不返回血液。更为重要的是,胱抑素 C 水平不受个人年龄或肌肉质量的影响^[18]。相关研究发现,基于肌酐与胱抑素 C 组合方程的性能优于仅基于这 2 项标记之一的方程,可诊断 CKD^[19]。有研究比较了 SCr 相同的老年患者和年轻患者的菊糖清除率相同,但在老年组中 mGFR 略低,显示血清胱抑素 C 与菊糖清除率的相关性优于 SCr 与血浆菊糖清除率的相关性,由此提示胱抑素 C 在估计老年人 GFR 方面优于肌酐。然而与 SCr 比较,胱抑素 C 受肌肉质量的影响较小,但受肥胖、炎症反应、吸烟及甲状腺和皮质类固醇激素水平的影响^[20]。

2.7 GFR 测量的未来 在重症监护病房进行监护时需要实时测量 GFR,这种测量需要连续地、非侵入性地监测,以确定肾功能改变的最早时间点。而近年来有研究发现,外源性给予荧光化合物为 GFR 的经皮监测提供了可能性^[21]。使用经皮 GFR 监测仪的序贯分析可以用于监测急性肾损伤诱导后肾功能的早期变化及功能恢复,不需要连续采血,所以不会干扰机体的血容量或血流动力学。而且经皮 GFR 测量是微创的,可用于监测同一小鼠在多个时间点的肾功能变化。经皮 GFR 测量准确,操作简单,将成为肾脏疾病诊断的标准^[22]。

然而经皮 GFR 测量的最大缺点是需要大剂量荧光追踪剂^[23]。有研究表明,在大鼠中通过与时间相关的单光子计数采集与一种新的分解方法相结合,可在相同准确度水平上大幅度降低荧光标志物水平,提高基于外源性过滤标记清除率的经皮 GFR 测量的精度,弥补了其缺点。另外依赖血氧水平的磁共振成像最近已被用作评估肾功能的无创性工具^[24],具有可重复性,能更好地有助于临床医生监测肾脏缺氧程度,以及及时制订临床决策。

3 小 结

肾小球过滤是肾脏的主要生理功能,也是最重要的功能,对于尿液的形成及随后肾单位的分泌和再吸收活动是必要的,这对维持内环境稳态和电解质平衡至关重要。尽管已经知道 GFR 的重要性,但在临床实践中获得准确的 GFR 仍然是一个挑战。对于国内人群使用床边工具评估肾功能而放弃评估方程既不现实,也不可取。而现在临床采用的肾动态显像准确度不如基于肌酐或胱抑素 C 的评估方程评估肾脏功能。准确测定 GFR 有非常重要的临床意义,如充分调整药物剂量、决定影像学检查、选择开始肾脏替代治疗的时机、评估肾脏捐赠等。若错误地将患者诊断为 CKD,将给患者带来沉重的心理负担和经济压力。在人体中收集 24 h 尿液测定内源性物质,如肌酐、 β_2 -微球蛋白或 β 微量蛋白排泄量已被认为是确定 GFR 的最佳临床方法^[25]。然而,这些程序繁杂,而这些标志物在急性疾病、肌肉分解、炎症反应和药物治疗的

情况下可能会出现变化。eGFR 是基于对血清肌酐或胱抑素 C 的测量而开发的评估方程,在某些情况下人体肌酐产量可能会发生特别的变化,从而使方程失效^[26]。

随着年龄的增长,老年患者生理变化可能会影响生物标记物的新陈代谢,而其 GFR 的估计主要是基于年轻人群的公式。特别是胱抑素 C 的使用有可能改善 CKD 的诊断和流行病学,因为它的生理行为与肌酐不同。目前的指南没有指定使用基于胱抑素 C 的方程作为计算 eGFR 的第一线,但这反映了它的可用性往往有限,而不是性能不佳。基于 SCr 计算 eGFR 的各种方程均有不同程度地高估 GFR,其中 BIS 方程和 FAS 方程的准确性较好。对于中国人群而言,其余方程准确性均欠佳,60 岁以上的老年 CKD 患者推荐使用 BIS 方程和 FAS 方程,而在重度肾功能不全时各种方程的准确性均欠佳^[27]。

所有测量或估计 GFR 的方法均有局限性,因此,eGFR 和 mGFR 均可能不同于“真实”的 GFR。目前 KDIGO 临床实践指南、食品药品监督管理局和欧洲药品管理局关于药物评估和剂量的规定,以及关于肾脏疾病进展临床试验的替代终点的科学研讨会一致建议将 GFR 作为衡量肾功能的首选指标,而不是 SCr。所以,在临床中医生尽可能针对老年患者评估 eGFR。

参考文献

- [1] CHEN T K,KNICELY D H,GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management:a review[J]. JAMA,2019,322(13):1294-1304.
- [2] POTTEL H,CAVALIER E,BJÖRK J,et al. Standardization of serum creatinine is essential for accurate use of unbiased estimated GFR equations:evidence from three cohorts matched on renal function[J]. Clin Kidney J, 2022,15(12):2258-2265.
- [3] WANG C,GAO C,LI S,et al. The roles of protein load test in quantitatively evaluating renal function after severe unilateral ureteral obstruction in adult rabbits[J]. Quant Imaging Med Surg,2021,11(8):3535-3548.
- [4] LEVEY A S,CORESH J,TIGHIOUART H,et al. Measured and estimated glomerular filtration rate:current status and future directions[J]. Nat Rev Nephrol,2020,16(1):51-64.
- [5] XIE P,LI H L,HUANG J M,et al. Validation of the full-age spectrum equation in the approximation of glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. Ren Fail,2019,41(1):467-472.
- [6] DALTON R N,ISBELL T S,FERGUSON R,et al. Creatinine standardization:a key consideration in evaluating whole blood creatinine monitoring systems for CKD screening[J]. Anal Bioanal Chem,2022,414(10):3279-3289.

- [7] FUHRMANN M, SANTAMARIA S A, SCOTT R, et al. Analytical validation of GFR(NMR): a blood-based multiple biomarker assay for accurate estimation of glomerular filtration rate[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1105-1120.
- [8] MALAVASI V L, VALENTI A C, RUGGERINI S, et al. Kidney function according to different equations in patients admitted to a cardiology unit and impact on outcome[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 891-904.
- [9] DUVAL X, FRANCK B, REVEST M, et al. Comparison of different equations for renal function evaluation as proxies for antibiotic drug clearance: the examples of amoxicillin and cloxacillin[J]. *Clin Biochem*, 2022, 110(1): 86-89.
- [10] STEVENS L A, MANZI J, LEVEY A S, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(1): 21-35.
- [11] NABIEE M, DASHTI-KHAVIDAKI S, KHAJEH B. Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(8): 857-863.
- [12] SCHAEFFNER E S, EBERT N, DELANAYE P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(7): 471-481.
- [13] 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.
- [14] SCHWARTZ G J, MUÑOZ A, SCHNEIDER M F, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 629-637.
- [15] HOSTE L, DUBOURG L, SELISTRE L, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(5): 1082-1091.
- [16] LI F, PEI X, YE X, et al. Modification of the 2012 CKD-EPI equations for the elderly Chinese[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(3): 467-473.
- [17] YONG Z, LI F, PEI X, et al. A comparison between 2017 FAS and 2012 CKD-EPI equations: a multi-center validation study in Chinese adult population[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(1): 139-146.
- [18] GRUBB A O. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker[J]. *Adv Clin Chem*, 2000, 35(1): 63-99.
- [19] LEVEY A S, GANSEVOORT R T, CORESH J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation in collaboration with the US food and drug administration and european medicines agency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1): 84-104.
- [20] TIO M C, SHAFI T, ZHU X, et al. Traditions and innovations in assessment of glomerular filtration rate using creatinine to cystatin C[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32(1): 89-97.
- [21] SCARFE L, SCHOCK-KUSCH D, RESSEL L, et al. Transdermal measurement of glomerular filtration rate in mice[J]. *J Vis Exp*, 2018, 140(1): 58520-58528.
- [22] STREET J M, KORITZINSKY E H, BELLOMO T R, et al. The role of adenosine 1a receptor signaling on GFR early after the induction of sepsis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5): 788-797.
- [23] SHMARLOUSKI A, SCHOCK-KUSCH D, SHULHEVICH Y, et al. A novel analysis technique for transcutaneous measurement of glomerular filtration rate with ultralow dose marker concentrations[J]. *Ieee Trans Biomed Eng*, 2016, 63(8): 1742-1750.
- [24] CHEN F, LI S, SUN D. Methods of blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging analysis for evaluating renal oxygenation[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2): 378-388.
- [25] ZSOM L, ZSOM M, SALIM S A, et al. Estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease: a critical review of estimate-based predictions of individual outcomes in kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(2): 127-142.
- [26] SWOLINSKY J S, NERGER N P, LEISTNER D M, et al. Serum creatinine and cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate are misleading in acute heart failure[J]. *Esc Heart Fail*, 2021, 8(4): 3070-3081.
- [27] 孙颖, 陈爱群, 李文婵, 等. 肾小球滤过率估算公式在 60 岁以上老年慢性肾脏病患者中的应用[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(6): 481-489.

(收稿日期: 2022-09-06 修回日期: 2023-01-01)