

proBNP 水平随着病情的加重明显的升高,与其他炎症因子呈正相关,认为血清 NT - proBNP 水平能够独立预测危重症患者的预后。

国内研究表明,NT - proBNP 对老年人呼吸困难的鉴别诊断及疗效评估具有一定的价值,资料显示老年慢性肺源性心脏病患者治疗前与治疗 2 周血浆 NT - ProBNP 水平 PO_2 呈显著负相关,与 PCO_2 呈显著正相关^[9,10]。目前国内缺乏对血浆 NT - proBNP 在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者进行机械通气治疗中的临床研究。本研究旨在观察 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者治疗前及治疗后 NT - proBNP 的变化,评价血浆 NT - proBNP 在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者诊断、病情监测及预后评估中的临床意义。

研究结果显示,相关性分析表明,所有研究对象血浆 NT - proBNP 值分别与 $PaCO_2$ 和 APACHE II 评分呈正相关,与 PaO_2 呈负相关,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗前后血浆 NT - proBNP 值、血气分析指标、APACHE II 评分均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。以上研究结果表明,血浆 NT - proBNP 水平检测可作为预测 AECOPD 肺功能和预测 AECOPD 合并呼吸衰竭患者机械通气效果的指标,在 AECOPD 呼吸衰竭的诊断、病情严重程度以及发展变化的预测中均具有较好的临床价值。

参考文献

- 1 高媛,秦军. AECOPD 的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13 (4): 455 - 457

- 2 Noveanu M, Pargger H, Breidhardt T, *et al.* Use of B - type natriuretic peptide in the management of hypoxaemic respiratory failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 154 - 162
- 3 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8 - 17
- 4 Schou M, Gustafsson F, Kjaer A, *et al.* Long - term clinical variation of NT - proBNP in stable chronic heart failure patients[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(2): 177 - 182
- 5 Schwam E. B - type natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in emergency department patients a critical appraisal [J]. *Acad Emerg Med*, 2004, 11(6): 686 - 690
- 6 Gray JR. The use of B - type natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure[J]. *Clin Lab Sci*, 2006, 19(4): 214 - 217
- 7 Mukhin NA, Fomin VV, Popova EN, *et al.* Estimation of plasmic concentration of the brain natriuretic peptide in interstitial pulmonary diseases with pulmonary hypertension: clinical role [J]. *Ter Arkh*, 2009, 81(3): 47 - 51
- 8 Kotanidou A, Karsaliakos P. Prognostic importance of increased plasma amino - terminal pro - brain natriuretic peptide levels in a large noncardiac, general in tensive care unit population[J]. *Shock*, 2009, 31(4): 342 - 347
- 9 石怡珍, 吾为一, 高岚, 等. 血清 N 端脑利钠肽前体对老年人呼吸困难的鉴别诊断及疗效评估价值[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2009, 29(6): 1143 - 1145, 1175
- 10 钱文霞, 朱敏锋, 徐春明, 等. 血浆 NT - proBNP 水平对重度及以上慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的预测价值[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2010, 31(6): 1262 - 1264

(收稿日期: 2014 - 09 - 09)

(修回日期: 2014 - 09 - 26)

肌酐 - 胱抑素 C 公式在糖尿病肾病超滤过检出中的作用

赵芳雅 张 磊 陈海冰 包玉倩 贾伟平

摘 要 目的 比较 MDRD 公式、胱抑素 C 公式及肌酐 - 胱抑素 C 公式在中国糖尿病患者中的表现,尤其是在高滤过检出中的作用。**方法** 选取笔者医院 2155 名糖尿病患者,以^{99m}Tc - DTPA GFR 为金标准,比较 MDRD 公式、胱抑素 C 公式及肌酐 - 胱抑素 C 公式在估测 GFR 方面的优劣。观测指标包括偏倚、精确性及准确性,并对各公式检测结果与金标准进行相关性及线性分析。采用 ROC 曲线评估各公式对肾功能不全及高滤过的诊断效能。**结果** MDRD、胱抑素 C 及肌酐 - 胱抑素 C 公式在总体人群中的绝对偏倚分别为 18.98、28.74、18.04,肌酐 - 胱抑素 C 公式的偏倚显著低于其他公式($P < 0.05$),精确度最好($P < 0.01$)。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2012CB517700);2014 年上海市浦江人才计划 D 类(14PJD025)

作者单位:200233 上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科、上海糖尿病临床医学中心、上海市糖尿病研究所、上海市糖尿病重点实验室

通讯作者:陈海冰,电子信箱:chenhb@sjtu.edu.cn

与 MDRD 及胱抑素 C 公式相比,肌酐-胱抑素 C 公式的 15% 及 50% 准确性更高 ($P < 0.05$),ROC 曲线显示,肌酐-胱抑素 C 公式能够更加准确的筛选超滤过患者 ($AUC = 0.862$, $P < 0.05$)。结论 肌酐-胱抑素 C 公式在中国糖尿病人群中的适用性优于 MDRD 及胱抑素 C 公式,肌酐-胱抑素 C 公式可用于筛选超滤过的糖尿病早期肾损伤的患者。

关键词 糖尿病肾病 MDRD 公式 胱抑素 C 公式 肌酐-胱抑素 C 公式 超滤过 高血糖

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.022

Performance of Creatinine - cystatin C Equation for Detection of Hyperfiltration in Chinese Diabetic Patients. Zhao Fangya, Zhang Lei,

Chen Haibing, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract Objective Diabetic nephropathy affects 25% - 40% of patients with diabetes, which is the common cause of end-stage renal failure. Early detection can ensure timely intervention and improvement of treatment outcome. Since GFR is known to be affected by hyperglycemia, the aim of this study is to compare the performance of GFR estimations calculated by MDRD, cystatin C, and creatinine - cystatin C equation in Chinese diabetic patients according to glycemic status. **Methods** The performance of the equations, as compared with measured ^{99m}Tc - DTPA glomerular filtration rate (mGFR) was analyzed in 2155 diabetic patients. Bias, precision, and accuracy were compared according to HbA1c square. Receiver - operating characteristic (ROC) curve method was used to evaluate the diagnostic value of the three equations for detection of moderate renal failure and hyperfiltration. **Results** The bias of MDRD, cystatin C and creatinine - cystatin C equation was 18.98, 28.74 and 18.04, respectively. The bias was the smallest for creatinine - cystatin C equation ($P < 0.05$) versus both other two equations. The accuracy within $\pm 15\%$ and 50% of creatinine - cystatin C was significantly higher than that of MDRD and cystatin C equation ($P < 0.05$). For detection of hyperfiltration, the CDK - EPI equation showed the best performance with the greatest combination of sensitivity and specificity ($AUC = 0.862$, $P < 0.05$). **Conclusion** The creatinine - cystatin C equation appears to be a more generalizable and accurate equation for estimating GFR in comparison with the MDRD and cystatin C equation and could be used as a screening tool for hyperfiltration in diabetes.

Key words Diabetic nephropathy; Modification of diet in renal disease equation; Cystatin C equation; Creatinine - cystatin C equation; Hyperfiltration; Hyperglycemia

糖尿病肾病危害着 25% ~ 30% 的糖尿病人群,是全球范围内导致终末期肾衰竭最常见的疾病。因此,准确可靠地检测肾功能在治疗和预防糖尿病肾病方面至关重要。血清肌酐(Scr)是最常用来衡量肾功能的指标之一,但其对肾功能早期损害不敏感。近年来,国内外研究者总结了许多 GFR 评估公式,目前最常用的是简化的 MDRD 公式^[1]。然而,许多研究对 MDRD 公式在糖尿病人群中的适用性评价并不一致^[2,3]。这一方面是由于糖尿病人群的种族、类型、BMI 会对肌酐水平产生影响,另一方面,肌酐并不能反应高血糖介导的肾小球滤过率的变化,因此,许多研究者致力于寻找新的能够反应肾小球滤过率的内源清除物。

胱抑素 C 是所有有核细胞都能产生的一种低分子量蛋白,可以被肾小球自由滤过,在小管细胞中完全分解,不会被重吸收和分泌。目前许多研究表明,胱抑素 C 比肌酐更能反应肾小球滤过率的变化^[4]。许多研究者发现,在糖尿病人群中,与 MDRD 公式相比,以胱抑素 C 为基础的 GFR 评估公式偏倚更小,准确性更高,对 GFR 变化更敏感^[5]。目前国内外开发

了许多以胱抑素 C 为基础的公式。2008 年 Stevens 等^[6]在一项由 3418 名慢性肾脏病(CKD)患者参与的研究中公布了一系列分别以肌酐、胱抑素 C 为基础及同时含有肌酐和胱抑素 C(以下称肌酐-胱抑素 C)的公式,并发现最准确的 GFR 评估公式需包含胱抑素 C、肌酐、年龄、性别及种族。然而,这些公式在中国糖尿病人群中适用性的数据十分有限,目前并未有统一的结论^[7]。超滤过作为糖尿病肾功能损伤的早期表现,各公式对超滤过的诊断效能的报道较少。

众所周知,高血糖可影响患者肾小球滤过率^[8],而糖尿病患者通常血糖控制欠佳,本研究以同位素检测的 GFR 为金标准,在中国糖尿病人群中,比较不同血糖水平 MDRD 公式、胱抑素 C 公式及肌酐-胱抑素 C 公式的适用性。

材料与方法

1. 材料:选取笔者医院 2011 年 1 月 ~ 2013 年 8 月共 2155 例糖尿病患者,其中男性 1243 例,女性 1585 例,患者年龄 58.23 ± 13.32 岁,糖尿病诊断根据世界卫生组织(WHO)1998 年诊断标准。入选标准为,同时有血肌酐及同位素 GFR 检测(measured GFR, mGFR)结果的糖尿病患者,血肌酐水平及 GFR 检测为同一次入院结果。剔除糖尿病酮症酸中毒,高渗

非酮症昏迷,泌尿系感染,严重的心、肝、肾功能不全,以及恶性肿瘤、风湿性疾病等系统性疾病,服用甲氧咪胍、三甲氧苄二氢嘧啶药物史及接受肾移植治疗人群。

2. 方法:(1)GFR 检测方法:所有患者均进行放射性核素肾动态显像,弹丸式静脉注射^{99m}Tc-DTPA,用德国 Siemens Signature e. Cam SPECT 进行肾动态显像,输入患者身高、体质量,注射前后计数,按 Gates 法计算肾小球滤过率(mGFR),并用体表面积(BSA)矫正。(2)高滤过的定义及 CKD 分期:CKD 的定义及分期根据 2002 年 K/DOQI 临床诊断标准^[9]。另选取 45 名年龄 29~80 岁的健康受试者为对照组,确定^{99m}Tc-DTPA 测定的 GFR 的正常范围,对照组与试验人群的年龄、性别、BMI 相匹配。对照组的 mGFR 范围为 49.02~138.80ml/(min·1.73m²),均值为 92.31±18.33ml/(min·1.73m²)。由于 GFR 取值分布符合高斯分布,超滤过定义为 128.97ml/(min·1.73m²)(均值+2SD)^[10]。(3)其他检测方法:血肌酐采用 Hitachi 7600 自动生化仪,方法为肌氨酸氧化酶法。HbA1c 采用高效液相色谱法,检测仪器为 Biorad Variant II 分析仪。胱抑素 C 采用 Hitachi 7600 自动生化仪,方法为乳胶增强免疫投射比浊法。(4)GFR 评估公式:简化四变量 MDRD 公式:eGFR_{MDRD}=186×[Scr(mg/dl)]^{-1.154}×[年龄(岁)]^{-0.203}×0.742(女性)×0.180(黑人)^[11];胱抑素 C 公式:eGFR_{Cys-C}=127.7×Cys-C^{-1.17}×[年龄(岁)]^{-0.13}×0.91(女性)×1.06(非裔美国人)^[6];肌酐-胱抑素 C 公式:eGFR_{Scr-Cys}=177.6×Scr^{-0.65}×Cys-C^{-0.57}×[年龄(岁)]^{-0.20}×0.82(女性)×1.11(非裔美国人)^[6]。

3. 统计学方法:根据受试者资料是否为正态分布,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或四分位数区间表示。mGFR 与 eGFR 的相关关系,采用线性回归分析及 Spearman 相关分析。为比较各公式的适用性,统计各公式预测结果与 mGFR 之间的偏倚、精确度及准确性。偏倚定义为 eGFR 与 mGFR 之间差值绝对

值的均值,精确度定义为该绝对值的标准差。准确性定义为各公式 eGFR 落入 mGFR±15%、±30%、±50% 的病例百分数。根据受试者 HbA1c 水平的四分位点进行分组,分别为 HbA1c<7.2%、HbA1c 6.9%~8.1%、HbA1c 8.1%~9.6%、HbA1c≥9.6%。偏倚及准确性之间的差异分别采用配对 t 检验及卡方检验。各公式对超滤过及肾功能下降[mGFR<60ml/(min·1.73m²)]的诊断效能采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。采用 SPSS17.0 和 Medcalc(version 4.3, Medcalc Software, Mariakerke, Belgium),以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 总体受试者的临床特征:本研究共有 2155 名受试者同时具有^{99m}Tc-DTPA GFR 和血肌酐的检测结果,其临床特征详见表 1。根据 GFR 水平不同将受试者分为 4 组:GFR≥128.97ml/(min·1.73m²)(n=194),90≤GFR<128.97ml/(min·1.73m²)(n=1001),60≤GFR<90ml/(min·1.73m²)(n=762),GFR<60ml/(min·1.73m²)(n=198)。表 1 包含对照组受试者信息。各组之间的年龄、体质指数(BMI)、血肌酐,血尿素氮差异具有统计学意义。GFR≥128.97ml/(min·1.73m²)组与 GFR<60ml/(min·1.73m²)组的空腹血糖、餐后 2h 血糖及糖化血红蛋白差异有统计学意义。各组尿微量白蛋白之间差异无统计学意义。各公式对总人群 GFR 估计情况见表 2。当 mGFR<128.97ml/(min·1.73m²),MDRD 公式显著高估 mGFR。胱抑素 C 公式在各组中都显著低估 mGFR,当 mGFR≥60ml/(min·1.73m²)时,肌酐-胱抑素 C 公式显著低估 mGFR。

表 1 总体受试者的临床特征

项目	对照组	GFR≥128.97ml/ (min·1.73m ²)	90ml/(min·1.73m ²) ≤GFR<128.97ml/ (min·1.73m ²)	60ml/(min·1.73m ²) ≤GFR<90ml/ (min·1.73m ²)	GFR<60ml/ (min·1.73m ²)
性别(女性/男性)	45(23/22)	193(119/74)	1001(446/555)	760(265/495)	201(83/118)
年龄(岁)	55.84±11.49	48.87±14.02 [*]	55.34±12.47 [#]	61.87±12.27 ^{*Δ}	67.82±10.19 ^{*Δ▲}
BMI(kg/m ²)	24.16±2.68	22.54±3.66 [*]	24.37±3.43 [#]	25.56±3.88 ^{*Δ}	26.71±3.99 ^{*Δ▲}
血肌酐(μmol/L)	70.78±12.52	54.67±12.31 [*]	63.03±13.40 ^{*#}	75.61±18.81 ^{*Δ}	115.70±79.60 ^{*Δ▲}
血尿素氮(μmol/L)	4.62±1.30	4.75±1.31	4.95±1.38	5.68±1.64 ^{*Δ}	8.01±4.16 ^{*Δ▲}
FPG(mmol/L)	5.02±0.35	8.61±3.74 [*]	8.09±3.11 [*]	7.81±2.70 [*]	7.46±3.00 ^{*#}
2hPG(mmol/L)	6.16±1.05	13.16±5.17 [*]	12.73±4.33 [*]	12.43±4.15 ^{*#}	11.97±4.54 ^{*Δ}
HbA1c(%)	5.35±0.24	9.09±2.29 [*]	8.51±2.03 ^{*#}	8.33±1.92 ^{*#}	8.24±1.77 ^{*#}
尿微量白蛋白(mg/24h)	7.69(1.17,4.95)	6.36(2.31,14.50)	5.22(2.12,13.66)	8.30(3.43,29.15)	27.80(6.78,240.67)

与对照组人群同一项目相比,^{*}P<0.05;与 GFR≥128.97ml/(min·1.73m²)组同一项目相比,[#]P<0.05;与 90ml/(min·1.73m²)≤GFR<128.97ml/(min·1.73m²)组同一项目相比,^ΔP<0.05;与 60ml/(min·1.73m²)≤GFR<90ml/(min·1.73m²)组同一项目相比,[▲]P<0.05;BMI. 体重指数;FPG. 空腹血糖;2hPG. 餐后 2h 血糖;HbA1c 糖化血红蛋白

2. 各公式在总人群中的适用性:(1)各公式在总人群中的偏倚、精确度、准确性及其与 mGFR 的相关

性、回归关系见表 3。肌酐-胱抑素 C 公式的偏倚显著低于其他公式(与 MDRD 公式相比 P<0.05,与胱

表 2 总人群中各公式对 GFR 的评估情况

项目	GFR ≥ 128.97 ml/ (min · 1.73m ²)	90ml/(min · 1.73m ²)	60ml/(min · 1.73m ²)	GFR < 60ml/ (min · 1.73m ²)
	≤ GFR < 128.97 ml/(min · 1.73m ²)	≤ GFR < 90ml/(min · 1.73m ²)	≤ GFR < 60ml/(min · 1.73m ²)	
mGFR/1.73m ²	143.53 ± 14.40	106.69 ± 10.71	77.34 ± 8.28	47.79 ± 11.12
MDRD/1.73m ²	141.07 ± 43.82	112.00 ± 24.84 *	89.75 ± 21.91 *	62.87 ± 24.37 *
Cys - C/1.73m ²	101.04 ± 32.99 *	75.73 ± 20.68 *	57.90 ± 16.39 *	38.37 ± 14.21 *
Scr - Cys/1.73m ²	121.05 ± 36.57 *	92.85 ± 20.83 *	72.12 ± 17.62 *	48.09 ± 17.74

与 mGFR/1.73m² 相比, * $P < 0.01$; mGFR. ^{99m}Tc - DTPA 测定的 GFR; MDRD. MDRD 公式; Cys - C. Cys - C 公式; Scr - Cys. 肌酐 - 胱抑素 C 公式

表 3 总人群中各公式的适用性

项目	MDRD 公式	Cys - c 公式	Scr - Cys 公式
偏倚	18.98	28.74 *	18.04 [#] Δ
精确度	17.56	16.82 [#]	13.98 * Δ
15% 准确性	0.394	0.187 *	0.368 [#] Δ
30% 准确性	0.684	0.434 *	0.685 [#] Δ
50% 准确性	0.877	0.816 *	0.910 * Δ
r	0.65	0.68	0.71 *
β	0.67	0.68	0.72
截距(95% CI)	0.83(0.79,0.87)	0.66(0.63,0.69)	0.77(0.74,0.81)
斜率(95% CI)	23.89(20.06,27.71)	5.78(2.83,8.74)	10.97(7.90,14.03)

与 MDRD 公式同一项目相比, * $P < 0.01$,[#] $P < 0.01$;与 Cys - C 公式同一项目相比, Δ $P < 0.01$; r. 相关系数; β. 回归系数

抑素 C 公式相比 $P < 0.01$), 精确度最好 ($P < 0.01$)。

与 MDRD 及胱抑素 C 公式相比,肌酐 - 胱抑素 C 公式的 15% 及 50% 准确性显著增高 ($P < 0.05$), 30% 准确性显著优于胱抑素 C 公式 ($P < 0.01$), 但与 MDRD 公式差异无统计学意义。各公式 eGFR 均与 mGFR 显著相关,肌酐 - 胱抑素 C 公式的相关系数显著高于 MDRD 公式 ($r = 0.71, P < 0.01$), 与胱抑素 C 公式差异无统计学意义。(2) 各公式对超滤过的诊断效能见图 2,肌酐 - 胱抑素 C 公式能够最好的结合特异性和敏感度,更加准确的筛选超滤过患者 (AUC = 0.862, 与 MDRD 公式相比, $P < 0.01$; 与胱抑素 C 公式相比, $P < 0.05$); 对肾功能下降的诊断效能,胱抑素 C 公式及肌酐 - 胱抑素 C 公式显著优于 MDRD 公式,但二者差异无统计学意义。

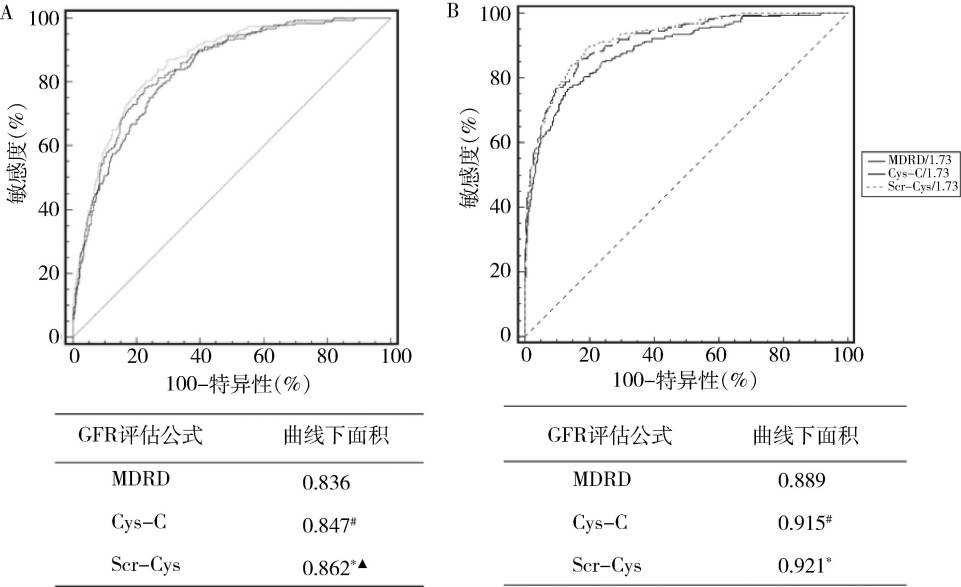


图 1 总人群中各公式对超滤过 (A) 及肾功能下降 [(GFR < 60ml/(min · 1.73m²) ,B] 的诊断效能
与 MDRD 公式曲线下面积相比, * $P < 0.01$,[#] $P < 0.01$;与 Cys - C 公式曲线下面积相比, Δ $P < 0.01$,[#] $P < 0.05$;
MDRD. MDRD 公式; Cys - C. Cys - C 公式; Scr - Cys. 肌酐 - 胱抑素 C 公式

3. 各公式在不同 HbA1c 分组中的适用性: (1) 根据 HbA1c 的四分位点进行分组, 对各公式的适用性进行比较 (表 4)。HbA1c < 6.9% 组中, MDRD 公式与肌酐 - 胱抑素 C 公式的偏倚及精确度显著优于胱抑

素 C 公式 ($P < 0.05$), 但二者差异无统计学意义。HbA1c ≥ 9.6% 组中, 肌酐 - 胱抑素 C 公式的偏倚显著低于其他各公式 ($P < 0.01$), 精确度优于 MDRD 公式, 与胱抑素 C 公式差异无统计学意义。HbA1c <

6.9% 组中,肌酐-胱抑素 C 公式估算的 eGFR 与 mGFR 之间的相关系数显著高于 MDRD 公式,但与胱抑素 C 公式差异无统计学意义。HbA1c≥9.6% 组中,各公式与 mGFR 的相关系数差异无统计学意义。HbA1c<6.9% 组中,肌酐-胱抑素 C 公式与胱抑素 C 公式的 15%、30%、50% 准确性都显著高于 MDRD 公式,但差异无统计学意义。HbA1c≥9.6% 组中,肌酐-胱抑素 C 公式与胱抑素 C 公式的 15%、30% 准确性显著高于 MDRD 公式;肌酐-胱抑素 C 公式的 50% 准确性显著优于胱抑素 C 公式。(2) 对各公式在两组中的偏倚、准确性及精确度进行比较发现,与 HbA1c<6.9% 组相比,MDRD 公式在 HbA1c≥9.6% 组中偏倚显著增加($P<0.01$),准确性和精确度显著

下降($P<0.01$);胱抑素 C 公式在两组中的偏倚、准确性及精确度差异无统计学意义,肌酐-胱抑素公式在 HbA1c≥9.6% 组中精确度和准确性显著下降($P<0.01$),偏倚差异无统计学意义。(3) 不同血糖分组中,各公式对超滤过及肾功能下降的诊断效能见图 2 和图 3。在 HbA1c<6.9% 组中,肌酐-胱抑素 C 公式对超滤过及肾功能下降的诊断效能明显优于 MDRD 公式,但与胱抑素 C 公式差异无统计学意义。HbA1c≥9.6% 组中,肌酐-胱抑素 C 公式对超滤过的诊断效能显著优于其他公式($P<0.05$),但对肾功能下降的诊断效能仅优于胱抑素 C 公式,与 MDRD 公式比较,差异无统计学意义。

表 4 不同血糖水平分组中各公式的适用性

项目 (95% CI)	HbA1c					
	<6.9%			≥9.6%		
	MDRD	Cys - C	Ser - Cys	MDRD	Cys - C	Ser - Cys
偏倚	17.29	28.92 [*]	17.71 ^Δ	22.57	28.49 [*]	18.84 ^{*Δ}
精确度	14.85	16.51 [#]	13.66 [▲]	23.97	17.22 [*]	16.34 [*]
R	0.57	0.64	0.66 [#]	0.68	0.70	0.73
r	0.63	0.66	0.70	0.69	0.70	0.74
截距	36.15(28.75,43.55)	10.23(4.06,16.39)	19.84(13.92,25.76)	13.46(3.85,23.08)	-1.79(-8.88,5.30)	0.61(-7.09,8.31)
斜率	0.66(0.59,0.74)	0.60(0.54,0.67)	0.65(0.59,0.72)	1.00(0.91,1.09)	0.78(0.71,0.84)	0.93(0.86,1.01)
15% 准确性	0.427	0.146 [*]	0.398 ^Δ	0.365	0.183 [*]	0.355 ^Δ
30% 准确性	0.742	0.436 [*]	0.735 ^Δ	0.625	0.444 [*]	0.649 ^Δ
50% 准确性	0.912	0.847 [*]	0.937 ^Δ	0.841	0.800	0.879 ^Δ

与 MDRD 公式同一项目相比,^{*} $P<0.01$,[#] $P<0.01$;与 Cys - C 公式同一项目相比,^Δ $P<0.01$,[▲] $P<0.05$;R: 相关系数;r: 回归系数;MDRD: MDRD 公式;Cys - C: Cys - C 公式;Ser - Cys: 肌酐 - 胱抑素 C 公式

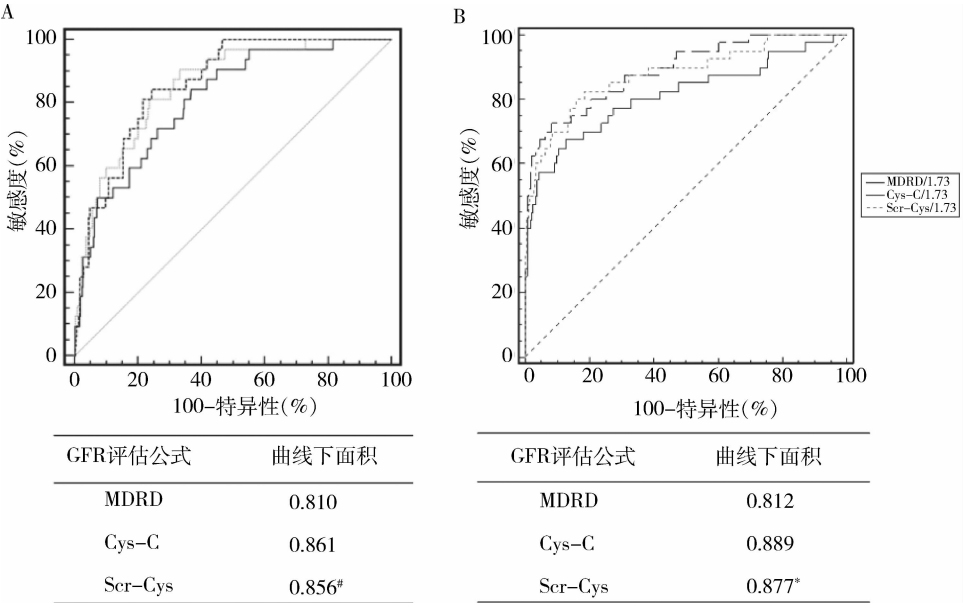


图 2 HbA1c<7.2% 组中各公式对超滤过 (A) 及肾功能下降 [$GFR<60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, B] 的诊断效能
与 MDRD 公式曲线下面积相比,^{*} $P<0.01$,[#] $P<0.01$;与 Cys - C 公式曲线下面积相比,^Δ $P<0.01$,[▲] $P<0.05$;MDRD: MDRD 公式;Cys - C: Cys - C 公式;Ser - Cys: 肌酐 - 胱抑素 C 公式

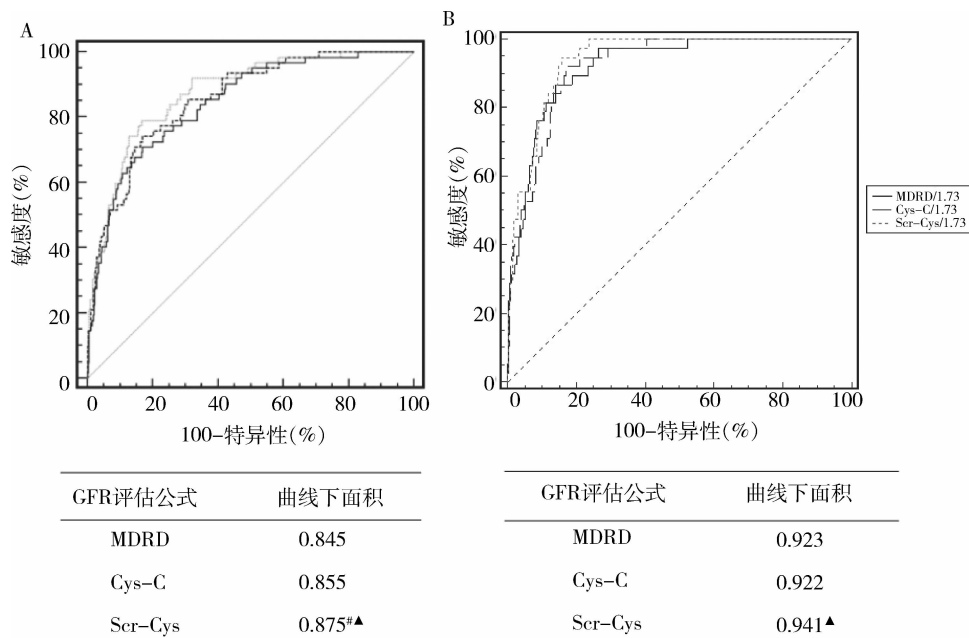


图3 HbA1c $\geq 9.6\%$ 组中,各公式对超滤过(A)及肾功能下降[GFR $< 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,B]的诊断效能与MDRD公式曲线下面积相比,[#] $P < 0.01$;与Cys-C公式曲线下面积相比,[▲] $P < 0.05$;MDRD.MDRD公式;Cys-C.Cys-C公式;Scr-Cys.肌酐-胱抑素C公式

讨 论

本研究对MDRD公式、胱抑素C公式及肌酐-胱抑素C公式在中国糖尿病患者中的适用性进行了比较,结果显示,肌酐-胱抑素C公式的偏倚最小,精确度及15%、30%、50%准确性最好,胱抑素C公式适用性最差。同时,肌酐-胱抑素C公式能够更好地结合特异性与敏感度,更加准确的筛选超滤过患者,其预测eGFR与mGFR的一致性最好。但不同血糖分组之间的比较发现,MDRD公式与肌酐-胱抑素C公式更容易受到血糖控制水平的影响,导致其偏倚升高,精确度及准确性下降。

本研究在大样本中国糖尿病患者中证实,肌酐-胱抑素C公式在诊断超滤过及鉴别早期肾功能损伤方面具有显著优势,该结果在既往研究中较少提及。超滤过被认为是一种肾小球血流动力学紊乱导致的不良反应,最终将导致糖尿病肾病,同时它也是糖尿病肾病肾损伤的早期表现。

尽管以往对超滤过的具体发生率报道较少,但超滤过是临床肾病发生、发展的公认危险因素。Magee等^[12]的研究表明,伴有超滤过或GFR升高的1型糖尿病患者,其未来患糖尿病肾病的危险性增高。与正常人及糖尿病不伴超滤过患者相比,2型糖尿病伴有超滤过的患者,其未来6年GFR降低的风险明显升高^[13]。超滤过作为糖尿病肾病的早期阶段,多发生

于糖尿病诊断后的10年内。笔者的研究表明,肌酐-胱抑素C公式可作为糖尿病患者超滤过的指示指标,并用于筛选糖尿病患者肾功能的早期损伤。

本研究表明,在中国糖尿病患者中,肌酐-胱抑素C公式的适用性显著优于MDRD公式及胱抑素C公式,该结论在不同的血糖分组中同样适用。然而,目前国际上对于不同类型GFR评估公式的优劣还未达成一致意见。造成这种差异的原因可能有:①目前开发的胱抑素C公式多种多样,未有公认统一的权威公式得到认可;②虽然目前开展了肌酐检测标准化流程,但由于条件所限,仍有许多临床研究不能进行肌酐标准化^[14,15];③胱抑素C检测目前没有国际公认的矫正方法;④肌酐水平受到多种因素的影响,例如白种人与黄种人在CKD人群的构成、糖尿病不同分型的比例不同,人群的年龄、BMI、mGFR不同,血肌酐的检测方法不同,不同种族患者的性别比例、肌肉量及干扰因素不同,而这些因素会对血肌酐水平产生影响,不同临床研究中,处于稳定期及进展期的患者比例不同^[16-18]。

本研究发现,血糖水平是影响公式适用性的重要因素。MDRD公式及肌酐-胱抑素C在HbA1c $\geq 9.6\%$ 组的偏倚显著高于HbA1c $< 6.9\%$ 组。产生这种影响的原因可能与糖尿病本身有关,血肌酐水平不能反应糖尿病病程中的特殊情况,例如高血糖、肾小

球超滤过和肥胖等。高血糖可通过两种途径影响肾小球滤过率。首先,当血糖水平超过 300mg/dl 时,会影响 Jaffe 法检测的血肌酐水平。研究表明,尽管 2 型糖尿病患者与正常人群的 GFR 水平相当,但其血肌酐水平的却相对高于正常人群^[19]。另一个可能的原因是,高糖可诱导糖尿病患者产生超滤过,而血肌酐水平并不能充分反映这一现象。笔者的结果显示,虽然胱抑素 C 公式的偏倚及精确度较差,但其不易受到血糖水平的影响,因此,笔者推测,肌酐 - 胱抑素 C 公式受到血糖水平的显著影响,可能归因于肌酐的影响。

总之,笔者的研究表明,与 MDRD 公式及胱抑素 C 公式相比,肌酐 - 胱抑素 C 公式在中国糖尿病人群中的适用性更好,该结论同样适用于不同血糖水平的患者。同时,考虑到肌酐 - 胱抑素 C 公式在诊断超滤过方面的优越性,笔者建议使用肌酐 - 胱抑素 C 公式筛选糖尿病早期肾损伤的患者。然而,由于各公式开发时亚洲及糖尿病人群比例较少,其在中国人群中均表现出较大的偏倚,并会受到血糖水平的影响。因此,为进一步提高评估公式的准确性,研究者需致力于开发一个专门针对中国糖尿病患者的 GFR 评估公式。

参考文献

- 1 Levey AS, Coresh J, Greene T, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2006,145(4):247-254
- 2 Vucic Lovrencic M, Radisic Biljak V, Bozicevic S, *et al.* Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: the performance of MDRD and CKD - EPI equations in patients with various degrees of albuminuria [J]. *Clin Biochem*, 2012,45(18):1694-1696
- 3 Targher G, Zoppini G, Mantovani W, *et al.* Comparison of two creatinine - based estimating equations in predicting all - cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012,35(11):2347-2353
- 4 Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta - analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002,40(2):221-226
- 5 Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, *et al.* Use of cystatin C - based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009,52(7):1274-1278
- 6 Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, *et al.* Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD [J]. *Am J Kidney*

Dis, 2008,51(3):395-406

- 7 国秀芝,秦岩,郑可,等. 基于血肌酐和胱抑素 C 的四个 CKD - EPI 方程对我国慢性肾脏病患者的适用性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012,35(9):798-804
- 8 Christensen PK, Lund S, Parving HH. The impact of glycaemic control on autoregulation of glomerular filtration rate in patients with non - insulin dependent diabetes [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001,61(1):43-50
- 9 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002,39(2):S1-S266
- 10 Premaratne E, Macisaac RJ, Tsalamandris C, *et al.* Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age - related decline in glomerular filtration rate [J]. *Diabetologia*, 2005,48(12):2486-2493
- 11 Levey AS, Greene T, Kusek JW, *et al.* A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000,11:155A
- 12 Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, *et al.* Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta - analysis [J]. *Diabetologia*, 2009,52(4):691-697
- 13 Silveiro SP, Friedman R, de Azevedo MJ, *et al.* Five - year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients [J]. *Diabetes Care*, 1996,19(2):171-174
- 14 Myers GL. Standardization of serum creatinine measurement: theory and practice [J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008,241:57-63
- 15 Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, *et al.* Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011,49(6):977-982
- 16 Murata K, Baumann NA, Saenger AK, *et al.* Relative performance of the MDRD and CKD - EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(8):1963-1972
- 17 Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, *et al.* Performance of the Cockcroft - Gault, MDRD, and new CKD - EPI formulas in relation to GFR, age, and body size [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010,5(6):1003-1009
- 18 Tent H, Waanders F, Krikken JA, *et al.* Performance of MDRD study and CKD - EPI equations for long - term follow - up of nondiabetic patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27 (Suppl 3):iii89-95
- 19 Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, *et al.* The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD - EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals [J]. *Diabet Med*, 2011,28(1):90-95

(收稿日期:2014-09-16)

(修回日期:2014-10-08)