

· 综 述 ·

老年人肾功能评估现状与进展

裴小华, 赵卫红*

(南京医科大学第一附属医院老年肾科, 南京 210029)

【摘 要】老年人慢性肾脏病(CKD)的患病人数增长迅猛, 准确、灵敏地筛查出该类患者具有重要的意义。常用的肾功能指标中, 目前较为认可的是血清肌酐(SCr)和血清胱抑素(Cys C)。在筛查我国老年CKD患者时, Cys C可能更加灵敏和特异。肾小球滤过率(GFR)估算公式的评估价值可能优于肾功能单指标。公式的准确性似乎并不与原发病或基础病有关, 而与种族、年龄等因素有关, 更与公式的设计开发时的准确性密切相关。以我国老年人群为研究对象, 进行多中心、大样本, 统一实验室方法的合作, 开发全新的GFR公式, 显得十分迫切和重要。对于老年人群, CKD的定义及分期可能还需要特殊的界定, 以便更准确地区分出CKD患者。

【关键词】老年人; 慢性肾脏病; 肾小球滤过率; 血清肌酐; 血清胱抑素C

【中图分类号】R692

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2013.00022

Kidney function evaluation for the elderly: current status and progress

PEI Xiaohua, ZHAO Weihong*

(Department of Geriatric Nephrology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】With the quick expanding of chronic kidney disease (CKD) in the elderly patients, it is of great significance to accurately and sensitively screen the vulnerable population. As the common kidney function markers, serum creatinine (SCr) and serum cystatin C have been publicly approved. But when applied in the elderly, cystatin C may be superior to SCr, and the equations for estimated glomerular filtration rate (GFR) are more accurate than the former two biomarkers. The accuracy of equations seems unrelated to the primary disease, but closely related to race, age and the development design of the equations. To develop a brand new GFR equation with large samples in multi-centers and uniform determination standard from different laboratories is of great urgency and importance. In addition, a special definition and classification of the elderly CKD patients could be conducive to distinguish the real ones.

【Key words】elderly; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; serum creatinine; serum cystatin C

This work was supported by the Innovation of Science and Technology Achievement Transformation Fund (Life Health Science and Technology) of Jiangsu Province (BL2012066) and the Project of Priority Disciplines of High Colleges and Universities of Jiangsu Province (JX10231801).

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经成为严重威胁人类健康的全球性疾病。截止2012年, 我国CKD的总患病率已达10.8%左右, 总患病人数可能已超过1.3亿人^[1]。年龄是CKD的独立危险因素^[2], 高血压、糖尿病和各种代谢紊乱在老年人中的发病率较年轻人显著增多, 因此, 老年人已成为CKD最大的患者群体。随着我国老龄化的日益加剧^[3], 老年CKD人群正迅速扩大。2010年江苏省两个地区的60岁以上常住居民CKD患病率高达32.3%, 但知晓率仅为9.6%^[4]。因此, 陈香美院士和

王海燕教授呼吁全社会应提高CKD的知晓率、治疗率和控制率, 减轻对国民健康的危害^[5]。

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是对CKD诊断和分期的最重要指标。过高估算GFR会导致CKD的漏诊, 不利于终末期肾脏病的防治; 过低估算GFR则导致CKD的误诊, 浪费医疗资源, 给患者造成伤害。

GFR不能直接测量, 只能通过某些外源性或内源性标志物来间接表示, 然而现有指标敏感度和特异度不高, 加之老年CKD患者早期症状往往不典型,

收稿日期: 2012-08-02; 修回日期: 2012-12-13

基金项目: 江苏省科技创新与成果转化(生命健康科技)基金(BL201266); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

通讯作者: 赵卫红, Tel: 025-68135061, E-mail: zhaoweihongny@hotmail.com

因此,寻找准确敏感的,能反映老年人早期肾功能变化的指标具有非常重要的意义。

1 肾功能指标

1.1 血清肌酐(serum creatinine, SCr)

SCr被视为经典的肾功能指标应用在临床实践中已有数十年,但其局限性日益受到重视^[6,7]。(1)灵敏度不够理想,大多在肾功能下降至50%,甚至更低水平时才开始升高;(2)干扰因素较多,如性别、肌肉含量、运动、蛋白摄入量及炎症反应等;(3)存在肾外排泄现象,可因胃肠道细菌过度繁殖而降解部分SCr;(4)随着肾功能逐渐减退,由于代偿作用,肾小管排泌肌酐会增多,甚至超过总肌酐值的50%。对于老年人,这些影响因素就变得更加复杂和常见。老年人常常食欲减退、蛋白摄入减少、营养不良、活动少、肌肉萎缩,因此SCr浓度较年轻人普遍偏低,即使GFR下降至较低水平,也不会显著增高;另一方面,老年人多合并微炎症,尽管肾功能正常,但SCr浓度却可能存在一定程度的升高。

1.2 血清胱抑素C (Cystatin C, Cys C)

1985年Grubb A等^[8]首次发现Cys C可作为肾功能评估的指标。Cys C均可由人体的有核细胞产生,半衰期短,速度恒定,不受肌肉量、性别、食物中蛋白质摄入量、炎症反应等影响^[7,9],几乎完全经肾小球滤过,再经肾小管重吸收并完全降解,肾小管不分泌也不排泄。根据以上特点,相对SCr而言,Cys C更符合理想内源性GFR标志物的要求。经过20多年的不断验证,国外研究普遍认为其诊断价值优于SCr^[10],且在不同疾病患者中都显示出了其优越性^[11-13],但在老年人群中尚缺乏全面、有效的验证。

我国研究者在近些年也观察到与SCr相比,Cys C更加敏感和准确,但这些验证研究多以24小时肌酐清除率作为GFR参考值。然而,24小时肌酐清除率法的影响因素较多,美国肾脏病及透析患者生存质量指南和改善全球肾脏病预后组织只认可GFR作为肾小球滤过功能的指标,并不认可24小时肌酐清除率法。因此,Cys C在国人中的适用性及诊断价值究竟如何,并未完全明晰。应用GFR作为参考标准,详细评估Cys C在反映老年肾功能方面是否优于SCr,目前国内尚无相关报道。笔者前期以^{99m}Tc-DTPA做为标志物,使用肾动态显像法测量GFR^[14],在老年人群和年轻人群中,分别比较了Cys

C和SCr的诊断价值,初步发现Cys C的准确性和敏感性可能优于SCr^[15],并且Cys C的诊断价值在CKD早期患者和老年人中表现得更加显著^[16-18]。

2 GFR估算值

2.1 24小时肌酐清除率

24小时肌酐清除率法要求收集24h尿液及抽取一次晨血。但此方法存在如下局限性:(1)尿量收集不准确是该法产生误差的主要原因;对于患有认知功能减退,前列腺增生严重或长期卧床的老年人,完整收集其尿样相当困难。量具的准确性并未严格校正;(2)尿肌酐反映的是24h肌酐排泄值,而血肌酐只是某一个时间点的生成值,因此存在时间不对等性;(3)老年人肾功能多减退,因此尿肌酐分泌增多,从而导致24h尿肌酐值高于真实值;(4)为保证尿肌酐不分解,常需防腐或保存于4℃冰箱,但实际操作过程很难保证。综上,将24小时肌酐清除率用于老年肾功能评估时,应注意以上问题。

2.2 基于SCr的GFR估算公式

自1976年Cockcroft-Gault公式应用于临床以来,研究者以本国人群为样本,陆续开发了很多基于SCr的GFR估算公式,其中,Cockcroft-Gault和MDRD公式在2002年得到美国肾脏病及透析患者生存质量指南的认可和推荐。随后,Levey等^[19]在MDRD公式研究基础上,在美国与更多研究中心合作,选取更大规模研究人群,对该公式进行改良,于2009年推出了CKD-EPI公式。

GFR估算公式的出现,大大方便了CKD的诊断、分期、危险分层和指导治疗。早期的估算公式都是基于SCr为主要指标,但由于SCr固有的缺陷,常常需要种族、性别、年龄和肾功能水平进行校正,因此难免形式复杂,操作性欠佳,且其准确性也并未得到广泛认可^[20,21]。

近年,我国研究者积极探索这些SCr估算公式是否适用于我国老年人,研究结果提示现有公式的准确性仍有待进一步加强^[22]。笔者前期以^{99m}Tc-DTPA清除率作为GFR参考值,观察Cockcroft-Gault、MDRD和CKD-EPI公式在我国老年人和非老年人中的应用价值,结果发现对于两组人群,均是在CKD1~3期,CKD-EPI公式可能最准确,在CKD4~5期,可能是Cockcroft-Gault略胜一筹^[16]。

2.3 基于Cys C的GFR估算公式

随着越来越多的证据显示Cys C的敏感性和准确性均优于SCr, 以Cys C为主要指标的GFR估算公式也引起了广大研究者的兴趣^[23-25]。Cys C受干扰因素少, 故而Cys C公式简单, 易记, 理论上应更准确。但Cys C公式与SCr公式孰优孰劣还存在争议。截止目前, 国外仅有少量研究对Cys C公式和SCr公式^[24,26,27]进行了对比分析, 他们发现Cys C公式可能优于Cockcroft-Gault和MDRD公式^[27]。在国内, 笔者率先将这两类公式在我国人群, 包括老年人群中进行了比较, 发现Cys C公式和SCr公式各有其特点及适用性。在CKD1期, 对于非老年人, CKD-EPI公式较准确, 而对于老年人, Hojs和马迎春公式更准确; 在CKD 2~3期, MacIsaac公式表现更好, 在CKD 4~5期, 则是Cockcroft-Gault更准确^[16]。

2.4 关于GFR公式的思考

目前各种GFR估算公式已经达到数十种, 甚至上百种, 而每个验证研究纳入的公式往往不同, 因此还不能证明某个公式是最优或者最适合本人群的。笔者3个研究先后纳入了15个不同公式, 3个研究都证明Cys C优于SCr, 尤其是在老年人CKD筛选中; 公式的评估价值优于肾功能单指标; 公式的准确性似乎并不与原发病或基础病有关, 而与种族、年龄等因素有关, 更与公式的设计开发时的准确性密切相关。

MDRD公式和CKD-EPI公式都是基于大样本、多中心的研究, Cys C公式还多是小样本、单中心的研究。而验证研究又多来自小样本, 单中心。因此, 目前尚不能肯定Cys C公式与SCr公式的优劣。

公式来源于肾功能单指标, 检测方法不同, 则指标的测得值及参考范围可能差距较大, 直接影响其准确性^[28]。目前不同地区和国家的临床生化室工作人员正在使用两种以上的方法分别检测SCr及Cys C。SCr有氧化酶法和苦味酸法, 而Cys有颗粒增强散射比浊法和透射法。作为金标准的GFR检测方法也尚待统一, 目前常用的是标记物有inulin, Cr-51-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA和iohexol。

综上所述, 如能在我国采用多中心, 大样本, 统一实验室方法, 以我国老年人群为研究对象, 开发全新的GFR公式, 必定是件很有意义的事情。

3 GFR增龄问题

随着年龄的增长, 在30~40岁以后, 人体GFR

大约每年平均每年下降0.76~1ml/min, 每10年下降10ml/min, 65~70岁以后肾功能下降速度加快, 到了80岁, 下降30%~40%, 90岁老年人肾血流量仅为年轻人的50%^[29]。这些变化可能只是与衰老有关, 而与高血压、心血管等疾病无关。因此, 制定基于老年人群的肾功能各指标的参考值范围, 避免虽GFR下降但实际无肾脏损害的老年人群被误诊为CKD患者, 可能具有更加现实的意义。

4 CKD分期是否适合老年人群

老年人群的GFR大多低于60ml/(min·1.73m²), 其中很大部分是自然衰老所致, 故一刀切地将其归入CKD人群, 不但增加了误诊率, 也耗费了无谓的医疗卫生支出。因此, 制定适合老年人群的CKD分期, 对其合理诊断和恰当治疗至关重要。

基于以上认识, 在评估老年人肾功能水平时, Cys C可能较SCr更加准确, 在筛查老年CKD患者时, Cys C更加灵敏和特异。但Cys C公式是否优于SCr公式, 目前还尚存争议, 需要更多证据。对于老年人群, CKD的定义及分期可能还需要特殊的界定。

【参考文献】

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] Bai X, Han L, Liu J, *et al.* The relationship between age-related kidney dysfunction and Framingham risk score in healthy people in China[J]. *Curr Aging Sci*, 2010, 3(3): 188-197.
- [3] 中华人民共和国国家统计局. 2010年第六次全国人口普查主要数据公报(第1号). Available at: http://www.stats.gov.cn/tjfx/jdfx/t20110428_402722253htm, 28, 04, 2011.
- [4] 孙妍蓓, 刘宏, 武鸣, 等. 江苏两个地区老年人群慢性肾脏病的分层随机抽样调查[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(11): 812-817.
- [5] 陈香美, 王海燕. 提高慢性肾脏病的知晓率、治疗率和控制率减轻对国民健康的危害[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(6): 441-442.
- [6] Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, *et al.* Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients[J]. *Kidney Int*, 1985, 28(5): 830-838.
- [7] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, *et al.* Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 652-660.

- [8] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, *et al.* Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate[J]. *Acta Med Scand*, 1985, 218(5): 499-503.
- [9] Grubb A, Bjork J, Nyman U, *et al.* Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71 (2): 145-149.
- [10] Song S, Meyer M, Turk TR, *et al.* Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (4): 1157-1161.
- [11] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, *et al.* Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-a prospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (2): 553-560.
- [12] Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, *et al.* Serum creatinine, cystatin C, and beta—trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease[J]. *Clin Chem*, 2010, 56 (5): 740-749.
- [13] Choe JY, Park SH, Kim SK. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25 (1): 42-48.
- [14] Carlsen O. The gamma camera as an absolute measurement device: determination of glomerular filtration rate in 99mTc-DTPA renography using a dual head gamma camera[J]. *Nucl Med Commun*, 2004, 25 (10): 1021-1029.
- [15] Pei XH, He J, Liu Q, *et al.* Evaluation of serum creatinine- and cystatin C-based equations for the estimation of glomerular filtration rate in a Chinese population[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2012, 46 (3): 223-231.
- [16] Pei XH, Bao LH, Xu ZQ, *et al.* Diagnostic accuracy of cystatin C and glomerular filtration rate formulae in Chinese non-elderly and elderly population[J]. *J Nephrol*, 2012, Aug 8 [Epub ahead of print].
- [17] 裴小华, 何娟, 孙姝, 等. 血清胱抑素C对老年肾功能评估的价值[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21 (3): 224-228.
- [18] Pei X, Liu Q, He J, *et al.* Are cystatin C-based equations superior to serum creatinine-based equations in Chinese elderly population[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44 (6): 1877-1884.
- [19] 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.
- [20] Poggio ED, Wang X, Greene T, *et al.* Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (2): 459-466.
- [21] Botev R, Mallie JP, Couchoud C, *et al.* Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal insulin clearance[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4 (5): 899-906.
- [22] Xun L, Cheng W, Hua T, *et al.* Assessing glomerular filtration rate (GFR) in elderly Chinese patients with chronic kidney disease (CKD): a comparison of various predictive equations[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2010, 51 (1): 13-20.
- [23] 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.
- [24] Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, *et al.* Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C and creatinine-based methods[J]. *Diabetologia*, 2006, 49 (7): 1686-1689.
- [25] 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.
- [26] Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, *et al.* Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations[J]. *Kidney Int*, 2006, 69 (2): 399-405.
- [27] Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, *et al.* Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (3): 660-664.
- [28] Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, *et al.* Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129 (3): 297-304.
- [29] Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences[J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2009, 120: 419-428.

(编辑: 周宇红)