

· 临床研究 ·

不同公式计算的估算肾小球滤过率对老年慢性肾脏病预后的分析

王旭, 马清*

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心内科, 北京 100050)

【摘要】 目的 对比不同慢性肾脏病流行病学合作研究 (CKD-EPI) 公式计算的估算肾小球滤过率 (eGFR) 在评估老年慢性肾脏病 (CKD) 患者预后中的诊断价值, 并分析影响终点事件的危险因素。**方法** 选取 2015 年 3 月至 2018 年 12 月于北京友谊医院医疗保健中心行健康体检的具有 4 年连续资料的老年人共 682 例。采用基于肌酐 (Cr) 的 CKD-EPI (CKD-EPI_{Cr}) 公式、基于胱抑素 C (Cys) 的 CKD-EPI (CKD-EPI_{Cys}) 公式及基于 Cr 和 Cys 联合的 CKD-EPI (CKD-EPI_{CrCys}) 公式分别计算 eGFR, 评估各公式计算的 eGFR 对终点事件 (全因死亡、心血管事件、急性肾损伤、快速肾功能下降) 的诊断价值, 分析影响预后的危险因素。采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。依据数据类型, 组间比较分别采用 *t* 检验或 χ^2 检验。受试者工作特征 (ROC) 曲线评估诊断价值, logistic 回归分析影响预后的危险因素。**结果** CKD-EPI_{Cys} (AUC = 0.692, $P < 0.001$) 及 CKD-EPI_{CrCys} (AUC = 0.647, $P < 0.001$) 公式计算的 eGFR 对终点事件有诊断价值, 其中 CKD-EPI_{Cys} 公式的诊断价值较高。CKD-EPI_{Cys} 与 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算 eGFR 评估的终点事件的危险因素相同, 均为尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) ($OR = 2.263, 95\%CI 1.359 \sim 3.771$)、高血压 ($OR = 1.679, 95\%CI 1.143 \sim 2.467$)、贫血 ($OR = 1.959, 95\%CI 1.245 \sim 3.084$) 及住院次数 ($OR = 1.471, 95\%CI 1.321 \sim 1.637$)。**结论** CKD-EPI_{Cys} 公式计算的 eGFR 对老年 CKD 预后评估的诊断价值最有优势。UACR、贫血、高血压和住院次数是老年 CKD 患者发生终点事件的独立危险因素。

【关键词】 老年人; 慢性肾脏病; 肾小球滤过率; 预后; 危险因素

【中图分类号】 R692; R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.084

Prognostic analysis of chronic kidney disease in the elderly with estimated glomerular filtration rate by various equations

WANG Xu, MA Qing*

(Department of Internal Medicine, Health Centre, the Affiliated Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To compare the diagnostic value of estimated glomerular filtration rate (eGFR) by various equations of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) in evaluation of the prognosis in the elderly patients with chronic kidney disease (CKD), and analyze the risk factors for endpoint events. **Methods** A total of 682 old people, aged over 60 years, who had taken physical examination for 4 consecutive years in our health center during March 2015 to December 2018 were enrolled in this study. The eGFR was evaluated using CKD-EPI equations (CKD-EPI_{Cr}, CKD-EPI_{Cys} and CKD-EPI_{CrCys}) based on creatinine (Cr), cystatin C (Cys) and combination of them, respectively, and the obtained rate was evaluated for diagnostic value of endpoint events (all-cause death, cardiovascular events, acute kidney injury and rapid kidney function decline). The risk factors for these events were also analyzed. SPSS statistics 23.0 was used to analyze the data. According to the data types, Student's *t* test or Chi-square test was used for comparison among groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value, and logistic regression analysis was employed to analyze the risk factors affecting the prognosis. **Results** ROC curve analysis showed that the eGFR from CKD-EPI_{Cys} (AUC = 0.692, $P < 0.001$) and CKD-EPI_{CrCys} equations (AUC = 0.647, $P < 0.001$) had diagnostic value for the occurrence of endpoint events, with that from the former equation higher. The eGFR from the above 2 equations also identified same independent risk factors for the occurrence of endpoint events, that is, ratio of urinary albumin to creatinine (UACR, $OR = 2.263, 95\%CI 1.359 \sim 3.771$), hypertension ($OR = 1.679, 95\%CI 1.143 \sim 2.467$), anemia ($OR = 1.959, 95\%CI 1.245 \sim 3.084$) and hospitalization frequency ($OR = 1.471, 95\%CI 1.321 \sim 1.637$). **Conclusion** CKD-EPI_{Cys} equation shows the greatest advantage in the diagnostic value of prognosis evaluation in the elderly with CKD. UACR, hypertension, anemia and hospitalization frequency are independent risk factors for endpoint events in them.

收稿日期: 2019-03-10; 接受日期: 2019-04-01

基金项目: 北京市科学技术委员会基金 (Z151100003915098)

通信作者: 马清, E-mail: maqing3@163.com

【Key words】 aged; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; prognosis; risk factors

This work was supported by the Project of Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z151100003915098).

Corresponding author: MA Qing, E-mail: maqing3@163.com

慢性疾病已经成为老年人群的一种常见病。全世界约 60% 的死亡与慢性疾病有关^[1]。预计到 2020 年,这一数字将增加 15%^[2]。其中,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)亦是慢性病患者的重要成员。2005~2012 年美国健康和营养调查结果显示,CKD 影响了大约 13% 的人口。2012 年我国首个 CKD 流行病学调查研究显示^[3],我国 CKD 患病率也高达 10.8%,给社会造成了严重的经济负担。2012 年全球改善肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)指南推荐使用慢性肾脏病流行病合作研究(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)来进行肾功能评估,该系列公式是基于肌酐(creatinine, Cr)和胱抑素 C(cystatin C, Cys)两个血清学指标开发的,主要包括基于 Cr 的 CKD-EPI(CKD-EPI_{Cr})公式、基于 Cys 的 CKD-EPI(CKD-EPI_{Cys})公式及基于 Cr 和 Cys 联合的 CKD-EPI(CKD-EPI_{CrCys})公式^[4]。目前,对于老年人群应选取哪个 CKD-EPI 公式计算 eGFR 尚无定论。因此,本研究拟通过 3 种 CKD-EPI 公式计算的 eGFR 评估老年人群的肾功能,比较其诊断价值,同时分析 CKD 患者发生终点事件的危险因素,以期改善老年 CKD 患者的预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 3 月至 2018 年 12 月于北京友谊医院医疗保健中心行健康体检的具有 4 年连续资料的老年人(>60 岁)共 682 例,年龄(76.8±7.7)岁,其中男性 528 例,女性 154 例。排除标准:(1)肌肉萎缩、截肢等恶性消耗性疾病;(2)服用影响 Cr 的药物;(3)肾动脉狭窄或一侧肾切除。

1.2 方法

收集患者体质量指数(body mass index, BMI)、血压、既往病史等基本信息。取患者新鲜晨尿测定尿蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR)。禁食 10 h 以上留取静脉血样本,测白细胞、红细胞压积、尿素氮、血红蛋白、C-反应蛋白等指标。采用酶法测量血清 Cr(Roche 公司 Modular P800 型全自动生化分析仪,美国),采用免疫比浊法

测量 Cys(OLYMPUS7500 型全自动生化检测仪)。血清及尿液样本均在医疗保健中心化验室(已经成功完成了标准化以及认证体系)进行分析。B 型超声检查颈动脉、视网膜动脉有无狭窄征象等。

运用 CKD-EPI_{Cr}、CKD-EPI_{Cys} 及 CKD-EPI_{CrCys} 公式分别计算 eGFR,评估各公式计算的 eGFR 对终点事件的诊断价值,分析影响不同公式计算的 eGFR 评估预后的危险因素。设置心血管事件(cardiovascular events, CVE)、快速肾功能下降(rapid kidney function decrease, RKFD)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、全因死亡为终点事件。CVE 包括急性冠脉综合征、心力衰竭、心源性猝死、脑卒中。RKFD 是指 eGFR 每年下降 $\geq 5.0 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, eGFR 平均下降速率=(eGFR_{最后1年}-eGFR_{基线})/随访年限。AKI 根据 KDIGO 指南中 AKI 2012 年标准^[4]诊断:排除梗阻性肾病或脱水状态,48 h 内血 Cr 上升 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ 或较基线水平增高 50%,和(或)尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 超过 6 h。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC)越接近 1.0,说明诊断效果越好。logistic 回归分析不同公式计算 eGFR 评估预后的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

运用 CKD-EPI_{Cr}、CKD-EPI_{Cys} 及 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算的 eGFR 评估的 CKD 患病率分别为 15.69% (107/682)、34.90% (238/682) 和 21.85% (149/682), 3 种公式比较结果显示,差异具有统计学意义($\chi^2 = 14.553, P < 0.001$)。运用 CKD-EPI_{Cr}、CKD-EPI_{Cys} 及 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算的 eGFR 评估的终点事件发生率分别为 19.35% (132/682)、28.15% (192/682) 和 23.75% (196/682),可见 CKD-EPI_{Cr} 和 CKD-EPI_{Cys} 公式间、CKD-EPI_{Cr} 和 CKD-EPI_{CrCys} 公式间的差异均有统计学意义($P < 0.001$), CKD-EPI_{Cys} 和 CKD-EPI_{CrCys} 公式间差异无统计学意义($P = 0.810$)。

2.2 3种公式计算的eGFR预测终点事件的价值

CKD-EPI_{Cr}、CKD-EPI_{Cys}及CKD-EPI_{CrCys}公式计算的eGFR预测全因死亡的AUC分别为0.615($P=0.088$)、0.738($P<0.001$)和0.709($P=0.002$);预测CVE的AUC分别为0.487($P=0.745$)、0.508($P=0.850$)和0.505($P=0.901$);预测AKI的AUC分别为0.373($P=0.012$)、0.497($P=0.948$)和0.457($P=0.397$);预测以CKD-EPI_{Cr}公式计算的RKFD的AUC分别为0.595($P=0.016$)、0.458($P=0.293$)和0.496($P=0.910$),以CKD-EPI_{Cys}公式计算的RKFD的AUC分别为0.512($P=0.671$)、

0.784($P<0.001$)和0.720($P<0.001$),以CKD-EPI_{CrCys}公式计算的RKFD的AUC分别为0.500($P=0.671$)、0.744($P<0.001$)和0.691($P<0.001$);预测以CKD-EPI_{Cr}公式计算的复合终点事件的AUC分别为0.505($P=0.853$)、0.500($P=0.988$)和0.500($P=0.997$),以CKD-EPI_{Cys}公式计算的终点事件的AUC分别为0.496($P=0.860$)、0.692($P<0.001$)和0.647($P<0.001$),以CKD-EPI_{CrCys}公式计算的终点事件的AUC分别为0.489($P=0.642$)、0.673($P<0.001$)和0.632($P<0.001$;图1)。

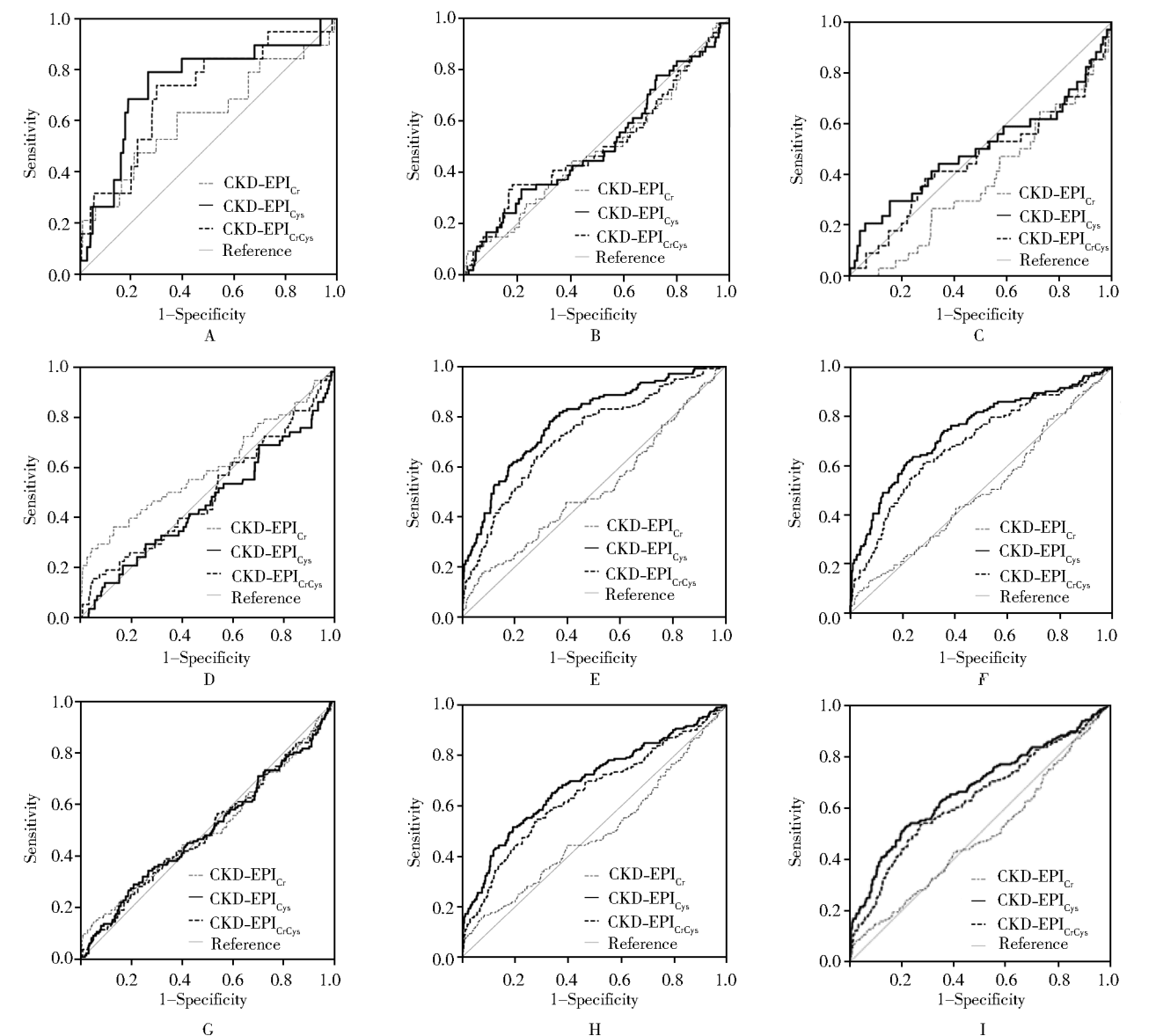


图1 3种公式计算的eGFR预测终点事件的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of eGFR predicting endpoint events calculated by 3 equations

A: predicting all-cause death events; B: predicting CVE; C: predicting AKI; D: predicting RKFD calculated by CKD-EPI_{Cr}; E: predicting RKFD calculated by CKD-EPI_{Cys}; F: predicting RKFD calculated by CKD-EPI_{CrCys}; G: predicting the composite endpoint events calculated by CKD-EPI_{Cr}; H: predicting the composite endpoint events calculated by CKD-EPI_{Cys}; I: predicting the composite endpoint events calculated by CKD-EPI_{CrCys}. CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; Cr: creatinine; Cys: cystatin C; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ROC: receiver operating characteristic; CVE: cardiovascular events; RKFD: rapid kidney function decrease; AKI: acute kidney injury.

2.3 终点事件的危险因素分析

ROC 曲线结果显示,CKD-EPI_{Cys} 与 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算的 eGFR 对终点事件的诊断价值较高,因此,分别考察以二者计算的 eGFR 评估的终点事件的危险因素。logistic 回归分析结果显示,CKD-EPI_{Cys} 与 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算 eGFR 评估的终点事件的危险因素相同,均为 UACR、高血压、贫血及住院次数(表 1;表 2)。

3 讨论

研究发现,>64 岁人群 CKD 患病率 23.4%~35.8%^[5],>70 岁人群 CKD 患病率 37.8%~40.0%^[6]。本研究结果显示,运用 CKD-EPI_{Cr} 公式计算 eGFR 评估的 CKD 患病率最低为 15.69%,运用 CKD-EPI_{Cys} 公式计算 eGFR 评估的 CKD 患病率最高为 34.90%,与既往研究结果相似。

有研究显示^[7],与 CKD-EPI_{Cr} 公式相比较,CKD-EPI_{Cys} 公式计算的 eGFR 能更好地预测心血

管死亡、全因死亡的风险,尤其在 eGFR ≥ 60 ml/(min · 1.73 m²) 时更敏感。同时,比利时的一项研究显示^[8],在 eGFR<60 ml/(min · 1.73 m²) 时,仅采用 CKD-EPI_{Cys} 及 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算能够预测死亡。Peralta 等^[9]对采用 CKD-EPI_{Cr} 公式计算的 eGFR<60 ml/(min · 1.73 m²) 的人群,重新用 CKD-EPI_{Cys} 公式评估,发现其中有 24% 的人被过度诊断。鉴于此,我们更应监测 Cys,以防止过度诊断及治疗。2016 年芬兰的一项流行病学调查显示,在 ≥64 岁人群中,CKD-EPI_{Cys} 公式比 CKD-EPI_{Cr} 和 CKD-EPI_{CrCys} 公式在指导临床决策方面更准确^[10]。本研究结果也表明,CKD-EPI_{Cys} 公式对预后的诊断价值最高。

一项回归分析表明^[11],老年患者 eGFR 降低的危险因素包括高尿酸血症、蛋白尿、尿路肿瘤、贫血、脑卒中、冠心病和衰老。KDIGO 指南还表明,衰老、男性、蛋白尿、高血压、高血糖、脂质代谢异常、心血管疾病史是 CKD 进展的危险因素。血压控制不佳

表 1 logistic 回归分析 CKD-EPI_{Cys} 公式计算 eGFR 评估的终点事件的危险因素

Table 1 Logistic regression analysis of risk factors of endpoint events calculated by CKD-EPI_{Cys}

Risk factor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Age	-0.013	0.014	0.800	0.371	0.987	0.959-1.016
Gender	0.359	0.224	2.579	0.108	1.432	0.924-2.221
SBP	0.009	0.005	2.533	0.111	1.009	0.998-1.019
Mass	0.003	0.010	0.082	0.774	1.003	0.983-1.023
UACR	0.817	0.26	9.843	0.002	2.263	1.359-3.771
Blood glucose	-0.126	0.075	2.820	0.093	0.882	0.762-1.021
Hemoglobin	-0.031	0.025	1.524	0.217	0.970	0.923-1.018
Hematocrit	0.014	0.034	0.183	0.669	1.015	0.950-1.084
Hypertension	0.518	0.196	6.978	0.008	1.679	1.143-2.467
Anemia	0.673	0.231	8.445	0.004	1.959	1.245-3.084
Hospitalization frequency	0.386	0.055	49.951	0.000	1.471	1.321-1.637

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; Cr: creatinine; Cys: cystatin C; SBP: systolic blood pressure; UACR: urinary albumin/creatinine ratio.

表 2 logistic 回归分析 CKD-EPI_{CrCys} 公式计算 eGFR 评估的终点事件的危险因素

Table 2 Logistic regression analysis of risk factors of endpoint events calculated by CKD-EPI_{CrCys}

Risk factor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Age	-0.007	0.015	0.192	0.661	0.993	0.964-1.024
Gender	0.005	0.006	0.798	0.372	1.005	0.994-1.016
SBP	-0.006	0.008	0.570	0.450	0.994	0.978-1.010
Mass	-0.006	0.008	0.495	0.482	0.994	0.978-1.011
UACR	0.904	0.260	12.079	0.001	2.469	1.483-4.110
Blood glucose	-0.117	0.074	2.507	0.113	0.890	0.770-1.028
Hemoglobin	-0.009	0.024	0.134	0.715	0.991	0.945-1.040
Hematocrit	0.009	0.033	0.076	0.782	1.009	0.946-1.077
Hypertension	0.535	0.196	7.460	0.006	1.707	1.163-2.505
Anemia	0.668	0.232	8.328	0.004	1.951	1.239-3.070
Hospitalization frequency	0.393	0.055	50.900	0.000	1.482	1.330-1.651

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; Cr: creatinine; Cys: cystatin C; SBP: systolic blood pressure; UACR: urinary albumin/creatinine ratio.

是男性和女性患者不良预后的共同危险因素^[12]。Shardlow 等^[13] 研究显示, 高龄、男性、基线 eGFR、UACR、血红蛋白、血清白蛋白、碳酸氢盐、糖尿病均为全因死亡的独立预测因子。上述报道与我们的研究结果相符。本研究运用两个诊断价值较高的公式 CKD-EPI_{Cys} 及 CKD-EPI_{CrCys} 计算 eGFR, 并对其评估的终点事件的危险因素进行分析, 结果显示, 二者计算 eGFR 评估的独立危险因素相同, 均包括 UACR、高血压、贫血及住院次数。且本研究对多个终点事件进行了分析, 对于存在多种共病的老年人群具有临床意义。

综上, 采用 CKD-EPI_{Cys} 公式计算 eGFR 评估 CKD 终点事件最为准确, UACR、高血压、贫血和住院次数是老年 CKD 不良终点事件的危险因素。本研究的局限性在于单中心、小样本, 希望在未来的工作中能弥补不足, 扩大样本量, 进行更为深入的研究探讨。

【参考文献】

[1] Ward BW, Schiller JS, Goodman RA. Multiple chronic conditions among US adults: a 2012 update[J]. *Prev Chronic Dis*, 2014, 11: E62. DOI: 10.5888/pcd11.130389.

[2] Alwan A, Maclean DR, Riley LM, *et al.* Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries[J]. *Lancet*, 2010, 376(9755): 1861–1868. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61853-3.

[3] Zhang L, Wang F, Wang L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 79(9818): 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

[4] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.64.

[5] Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population — based studies: systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2008, 8(1): 117. DOI: 10.1186/1471-2458-8-117.

[6] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2007, 298(17): 2038–2047.

[7] Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, *et al.* Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(8): 583–591. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.05.011.

[8] Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaenssens W, *et al.* The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients[J]. *BMC Med*, 2014, 12: 27. DOI: 10.1186/1741-7015-12-27.

[9] Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, *et al.* Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality[J]. *JAMA*, 2011, 305(15): 1545–1552. DOI: 10.1001/jama.2011.468.

[10] 张博旦, 李寒, 孙倩美. 不同肾小球滤过率评估公式在老年人中的适用性分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(4): 313–317. DOI: 10.11915/j.issn.16715403.2018.04.069.

Zhang BD, Li H, Sun QM. Applicability analyses for glomerular filtration rate evaluation formula in the elderly[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2018, 17(4): 313–317. DOI: 10.11915/j.issn.16715403.2018.04.069.

[11] Liu W, Yu F, Wu Y, *et al.* A retrospective analysis of kidney function and risk factors by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in elderly Chinese patients[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(8): 1323–1328. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1068513.

[12] Chang PY, Chien LN, Lin YF, *et al.* Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease[J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e4203. DOI: 10.1097/MD.0000000000004203.

[13] Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, *et al.* Chronic kidney disease in primary care: outcomes after five years in a prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(9): e1002128. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002128.

(编辑: 吕青远)