

## • 老年人肾功能不全 •

### 老年肾功能检测方法评价

来 璇 综述 张爱华 审校

【关键词】 老年;肾功能;肾小球滤过率检测方法;MDRD 方程

【中图分类号】 R692;R592

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)04-03

世界及中国人口老龄化日趋明显,肾脏是受衰老影响最明显和功能减退最快的器官之一。肾脏发育在40岁时达到顶峰(重量400g,长径12cm),以后体积就开始缩小,男性比女性更为明显。到了80岁,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降30%~40%,并普遍有微量白蛋白尿。组织学上可以观察到肾脏出现局灶和节段性的肾小球硬化,肾小球硬化的数量从40岁时5%增至80岁时10%。在分子水平,可以检测到端粒的缩短<sup>[1]</sup>、细胞周期调节基因p16INK4a表达的改变<sup>[2]</sup>。Wheeler等<sup>[3]</sup>还发现基质金属蛋白酶20(matrix metalloproteinase-20, MMP20)表达的改变亦和肾脏衰老、GFR的下降有关。此外,Zahn等<sup>[4]</sup>研究发现肾脏、肌肉、大脑有共同的衰老信号。人口老龄化及老年肾脏病患者日渐增多,而老年人肌肉重量减轻,以及认知功能障碍等多方面的原因,其肾功能的检测方法和对结果评价亦有其特殊性。本文就老年人GFR检测方法评估及注意事项的研究进展做一综述。

GFR是评价正常或疾病个体肾小球功能的最佳指数之一,也是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)诊断和分期所依据的重要功能指标。它不能直接测量,只能用某些外源性或内源性标志物的肾脏或血浆清除率来表示。

#### 1 外源性标志物测定GFR的方法

老年人和普通人群一样,菊粉清除率测定是GFR的金标准,但操作复杂费时,几乎未在临床上应用。后又用放射性核素如碘131(<sup>131</sup>I)马尿酸、<sup>99m</sup>Tc二乙三胺五醋酸(<sup>99m</sup>Tc-DTPA),其他外源性标志

物如碘他拉酸钠、铬-依地酸乙二胺四乙酸(Cr-EDTA)代替菊粉精确测量GFR。其中使用<sup>99m</sup>Tc-DTPA测定GFR是观察肾功能比较灵敏的指标,可评价肾功能及预测术后残留的肾功能,同时在诊断早期糖尿病性肾病时具备灵敏度高、准确性好的特点,因此,<sup>99m</sup>Tc-DTPA测定在老年患者中较为广泛地应用于临床。但总体而言,直接用外源性标志物测定GFR由于操作复杂、费用高等原因,仍有待改进。

#### 2 内源性标志物测定GFR的方法

2.1 血清肌酐浓度(serum creatinine, Scr) 单独用Scr来估算GFR不是一个理想方法,特别是老年人。影响Scr水平的因素有很多,例如年龄、性别、肌肉重量、饮食中肉类的消化、蛋白质摄入的限制以及某些药物的使用等都可以影响肾小管的肌酐分泌。上述影响因素对于老年人的作用则更甚,尽管老年人的GFR已经下降至60ml/min以下,但因肌肉重量减轻,Scr水平不会有显著的升高<sup>[5]</sup>。

2.2 内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) 收集24h尿量测定的Ccr可以用于计算GFR。临床工作中,尿量记录不准确是Ccr产生误差的主要原因。尤其是老年人认知功能障碍,则严重影响结果的准确性。而且由于肾小管可以分泌肌酐,使用肌酐清除率会高估GFR。

2.3 血清胱抑素C 血清胱抑素C(cystatin C)和Scr一样,是内源性标志物,在所有有核细胞中持续产生,由肾小球滤过、被肾小管重吸收和分解代谢。和Scr相比,血清胱抑素C与GFR的相关性更好,GFR在较高水平时尤甚。人口学资料如年龄、性

作者单位:100191 北京市,北京大学第三医院肾内科

通讯作者:张爱华, Tel: 82266699-8223, E-mail: zhangaihua0982@sina.com

别、种族及肌肉重量等对血清胱抑素 C 的影响较小。但在甲状腺功能减退、使用类固醇激素和患有类风湿性关节炎的人群中,血清胱抑素 C 水平升高,而甲状腺功能亢进的患者血清胱抑素 C 水平降低。最近一项不完全针对老年人的研究(平均年龄 52 岁)显示,血清胱抑素 C 将女性的 GFR 低估 6%,将黑人的 GFR 高估 8%<sup>[6,7]</sup>。总体来说,老年人使用血清胱抑素 C 估算 GFR 优于 Scr 和 Ccr,但仍存在一定的误差。

### 3 肌酐为基础的 GFR 估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)方程

最常用的两个方程是 Cockcroft - Gault(CG)方程和肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)方程。和 Scr 相比,这两个方程前者考虑了年龄和体重,后者考虑了年龄、性别和种族,从而增加了 eGFR 的准确性。

**3.1 CG 方程** CG 方程是从年轻对象(约占女性总人口的 4%)中研究得出的,但目前它仍然是在老年人临床中广泛使用的方程之一。CG 方程由 Ccr 衍生而来,因此它应当同 Ccr 一样高估了 GFR。然而研究显示,CG 方程在老年人的应用中易低估 GFR,特别是在 GFR 较高时。同时权威研究显示,无论是 CG 方程还是 MDRD 方程,均低估了住院老年患者的 GFR 水平,且 CG 方程低估更多。然而,比起单独血肌酐测定,低估造成的误差尚可以接受<sup>[8]</sup>。

**3.2 MDRD 方程** 在老年人中广泛使用的 MDRD 方程有四个变量,是从六个变量简化而来。它有以下两个方面优于 CG 方程:(1)它提供的是 GFR 而不是 Ccr;(2)估算准确度高于 CG。但 MDRD 方程也有缺陷:(1)在 GFR > 60 ml/min 时准确度较差;(2)MDRD 方程系统地低估了健康人的 GFR,可能会把一部分健康人错误分类为 CKD 患者,高估了 CKD 的患病率。在肾功能不全的早期,可导致 CKD 的错误诊断或错误分期<sup>[9]</sup>。对老年人,它虽然比 CG 方程或肌酐清除率的测定更准确,但不同的肌酐校正值可导致不同的 eGFR。所以,在老年人群,估算 GFR 仍有缺陷。六变量和四变量 MDRD 方程如下<sup>[6]</sup>:

$$\text{GFR} = 170 \times (\text{Scr})^{-0.999} \times (\text{年龄})^{-0.176} \times 0.762$$

(如果患者是女性) × 1.18(如果患者是黑人) ×

$$(\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{0.318}$$

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times 0.742$$

(如果患者是女性) × 1.212(如果患者是黑人)

### 4 基于血肌酐和血清胱抑素 C 的 eGFR 方程

近来使用基于血肌酐和血清胱抑素 C 的方程估算 GFR,估算结果更为准确。但其在老年人中的应用尚需进一步研究证实,方程如下<sup>[6]</sup>:

$$\text{eGFR} = 1.776 \times \text{Scr}^{-0.65} \times \text{CysC}^{-0.57} \times (\text{年龄})^{-0.20} \times 0.82$$

(如果患者是女性) × 1.11(如果患者是黑人)

### 5 适合中国人的 MDRD 方程

由于开发 MDRD 方程时观察对象中亚洲人过少,多项研究证明 MDRD 方程并不适合中国人,国内左力等<sup>[11]</sup>研发了适合中国人群的 MDRD 校正简化方程:  $\text{eGFR} = 175 \times [\text{肌酐}(\text{mg/dl})]^{-1.234} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.179} \times \text{性别系数}(\text{男性} = 1, \text{女性} = 0.79)$ 。但如果用在中国国内测量的肌酐值直接套入加中国系数的 MDRD 方程,得到的 eGFR 高于 GFR 真实值。如果使用加种族系数的方程,则首先需把肌酐校准到 MDRD 研究的方法,可直接将肌酐乘以 1.3,再套用加种族系数的方程。所以左力等认为直接使用其研发的公式更方便。但在正常人及糖尿病性肾病、血肌酐正常的 CKD 患者中,MDRD 方程不能准确估计 GFR,因此对于老年患者的使用应当视情况而区别对待<sup>[12]</sup>。由于不同实验室存在系统误差,如果用该公式进行流行病学研究,需校正 Scr 测量方法,否则,估计的患病率和发病率会明显偏离真实值。建议首先使用将肌酐水平校准到 eGFR 协作组的方法,否则获得的 eGFR 差异较大。但如果将公式用于个体患者和临床决策,就没有必要进行这种复杂校准<sup>[12]</sup>。

综上所述,MDRD 方程仍然是临床上老年人最广泛应用的估算 GFR 的方法,但其他方法在某种情况下可能更优。例如,极端体重患者(极胖或极瘦)最好采用收集 24h 尿液测定 Ccr。尽管已经有了以血肌酐和血清胱抑素 C 为基础的新 eGFR 方程,但它仍是以肌酐为基础的,对老年人来说,多种合并症影响肌酐水平,所以方程的准确性有待于进一步验证。适合中国人的 MDRD 校正改良公式理

论上说更适合中国老年人,但也需要长期大规模的老年人群来进一步验证。因而,鉴于应用放射性核素方法<sup>99m</sup>Tc-DTPA测定GFR是目前检测GRF比较准确的方法,该法仍然是不少医院在临床上的选择。

未来的研究重点是老年人GFR下降如何随年龄而改变,与年龄、性别、体重或体重指数有何相关性,从而筛选出虽然有GFR下降却没有肾脏损害的老年人群,以及进一步开发新的更为直接、方便的测定方法,如通过评估肾单位数量及功能准确评价肾脏功能。

#### 【参考文献】

- [1] Westhoff JH, Schildhorn C, Jacobi C, *et al.* Telomere shortening reduces regenerative capacity after acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2):327-336.
- [2] Melk A, Schmidt BM, Takeuchi O, *et al.* Expression of pk16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2):510-520.
- [3] Wheeler HE, Metter EJ, Tanaka T, *et al.* Sequential use of transcriptional profiling, expression quantitative trait mapping, and gene association implicates MMP20 in human kidney aging[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(10): e1000685.
- [4] Zahn JM, Sonu R, Vogel H, *et al.* Transcriptional profiling of aging in human muscle reveals a common aging signature[J]. *PLoS Genet*, 2006, 2(7):e115.
- [5] Stevens LA, Coresh J, Greene T, *et al.* Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (23): 2473-2483.
- [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] Shlipak MG. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3):358-361.
- [8] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. *Nephron*, 1976, 16(1):31-41.
- [9] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(6):461-470.
- [10] Levey AS, Coresh J, Greene T, *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(4):766-772.
- [11] Ma YC, Zuo L, Chen JH, *et al.* Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):2937-2944.
- [12] Ma YC, Zuo L, Wang M, *et al.* Comparison of MDRD equations and creatinine clearance for estimating glomerular filtration rate[J]. *J Clin Intern Med*, 2006, 23(1):32-35.

(收稿日期:2010-05-06;修回日期:2010-07-16)