

· 综 述 ·

关于老年慢性肾脏病诊断标准的争议

杨华昱, 陈海平

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心老年肾病学组, 北京 100050)

【摘要】 目前的慢性肾脏病 (CKD) 诊断标准在很多地方忽视了老年人的特殊性。在评估肾功能方面, 由于血清肌酐水平受到肌肉含量、饮食等许多因素的影响, 因此, 所有基于血清肌酐的肾小球滤过率 (GFR) 评估公式在实际应用特别是在老年人群中应用时均会出现一定的偏倚。近年来, 很多研究证实血清胱抑素 C 是一项干扰因素较少、相对理想的测定 GFR 的内源性标记物。在 CKD 分期方面, 目前存在的主要问题之一是对老年患者的过度诊断, 为此一些学者提出取消 CKD 1~2 期、将 CKD 3 期再划分为两部分等建议, 然而上述观点仍存在较多争议。此外, 为了改善对 CKD 预后的判断力, 有研究者建议将尿白蛋白与估测 GFR 联合应用, 来评估终末期肾病的进展、全因死亡及心血管死亡的风险。本文将就目前临床存在的关于老年慢性肾脏病诊断标准的争议作一综述。

【关键词】 慢性肾脏病; 老年; 诊断

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00076

Arguments on for diagnostic criteria of chronic kidney disease in elderly

YANG Huayu, CHEN Haiping

(Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 The current diagnostic criteria for chronic kidney disease (CKD) has ignored the particularity of the aged in many aspects. On the assessment of renal function, serum creatinine is affected by many factors, such as the amount of muscle, diet, and so on. Thus all of the creatine-based glomerular filtration rate (GFR) estimations are prone to bias, especially for the elderly. Recently, it has been observed that Cys C may be a more precise endogenous maker of GFR, for it is affected by less factors. On the staging of CKD, one of the major problems is overdiagnosis of old people. It is suggested that stage 1 and 2 should be eliminated and stage 3 needs to be further split into two parts. However, these considerations remain controversial. Besides, to improve the prognosis evaluation of CKD, it is necessary to combine albuminuria and GFR together to estimate the progression of end-stage renal disease and the risk of all-cause and cardiovascular mortality.

【Key words】 chronic kidney disease; elderly; diagnosis

近年, 慢性肾病及透析患者生存质量指南 (kidney foundation disease outcomes quality initiative, K/DOQI) 中提出的关于慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的诊断标准在全世界得到了广泛的应用, 但是随着临床经验的累积和流行病学证据的公布, 围绕该系统合理性的质疑和争论也越来越多。按照目前的诊断标准进行的流行病学调查显示, CKD 在人群中的患病率高达 13%, 增加的 CKD 人群主要集中在 CKD 3 期, 且以老年人居多。对于是否存在老年 CKD 患者的过度诊断、K/DOQI 指南制定的 CKD 诊断体系是否适合老年人群等问题, 本文进行了综述。

1 如何更加准确地评估老年人的肾功能

根据2002年K/DOQI指南, CKD 3~5期的诊断

主要基于肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR), 因此, GFR的评价对目前CKD诊断方法的准确性至关重要。临床上推荐应用以血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 浓度为基础的GFR评估公式来估测肾小球滤过率 (eGFR)。然而, 对于这些公式的准确性, 特别是这些公式是否适用于老年人, 众多临床医生和学者都提出了质疑。

1.1 以SCr为基础的eGFR评估公式在老年人中的应用

SCr浓度会受到肾小管分泌水平、肌肉含量、饮食、性别和年龄等多种因素的影响。所有基于SCr计算的eGFR, 都不能排除上述因素的干扰。老年人肌肉含量下降、消化吸收功能减退进而导致白蛋白的吸收障碍, 均会影响SCr的水平, 所以评估老年人

肾功能时情况更为复杂。

自 K/DOQI 指南推荐以来,肾脏病膳食改良试验(modified diet in renal disease, MDRD)公式得到了广泛的应用。然而,近几年,很多学者对该公式的准确性提出了质疑。很多研究证实,MDRD 公式在评估高 GFR 水平 [$\text{GFR} > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 时,会产生明显的偏倚^[1]。被评估者的体质指数(body mass index, BMI) 小于 21 或大于 30,也会影响该公式的准确性。此外,MDRD 公式还受到年龄因素的影响。有研究指出,使用 MDRD 公式会过高地估计老年人的 GFR 水平,且这种偏差将随着年龄增长而逐渐增大^[2]。CG 公式在评估老年人肾功能方面或许优于 MDRD 公式。Roberts 等^[2]研究表明,同时应用 CG 公式和 MDRD 公式评估老年人 GFR,两者的偏差分别为 10%和 29%,显然应用 CG 公式时偏差更小。最近的一项研究发现,在评估合并炎症或营养不良老年人的肾功能时,经体表面积校正的 CG (cCG) 公式的准确性要高于 MDRD 公式和基于血清胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 浓度的公式^[3]。然而,CG 公式在水肿、肥胖及糖尿病等体重过高的人群中应用时,会过高地估计 GFR 的水平。近年来推出的慢性肾脏病流行病学合作 (CKD-EPI) 公式主要在 CKD 早期诊断,特别是在评估高 GFR 状态方面,体现了较高的准确性。Stevens 等^[4]将 CKD-EPI 公式和 MDRD 公式与标准血清肌酐法相比较,发现在 $\text{GFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 组中,两公式的准确性并无明显差异,但在 $\text{GFR} > 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的各亚组中,EPI 公式所产生的偏倚均低于 MDRD 公式。另一项欧洲的最新研究表明,对于 $\text{BMI} < 20 \text{ kg}/\text{m}^2$ 或 $\text{GFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或年轻人,两者的准确性相近,但对于 80 岁以上的老年人,CKD-EPI 公式的偏差明显低于 MDRD 公式^[5]。

无论是MDRD公式、CG公式,还是CKD-EPI公式的推导过程,均未涉及到大样本的老年人群资料,因此这些公式在老年人群中应用时均会出现较大偏差^[6],目前尚无有力证据证明哪一种公式更适合老年人群。

1.2 Cys C 是否更适合评估老年人肾功能

由于SCr值受到很多因素的影响,因此不是一项理想的评价肾功能的指标。Cys C是近几年提出的一项新的估测肾小球滤过率检测指标。多数学者认为Cys C的代谢与性别、体重和摄食等因素无关,是一种相对理想的GFR测定的内源性标志物。Fontserè等^[7]研究证实,对于老年CKD患者,应用基于血清

Cys C的公式所得到的eGFR偏差较小,而应用MDRD和CG公式则明显地低估了GFR的实际水平,且这种偏差与肌肉质量的变化存在一定关联。此外,在预测死亡率及心血管事件方面,Cys C相对SCr具有明显的优势,是老年人血管死亡事件及非血管死亡事件较强的独立预警因子^[8]。因此,Cys C被认为是优于SCr的一种评估老年CKD患者肾功能的血清标记物。

然而,最近有报道指出,Cys C的血清含量同样也与年龄、性别和体重等因素相关^[9]。该研究还发现,感染、肥胖及糖尿病患者的血清Cys C水平会相应增高,这可能会影响Cys C在这些人群中应用时的准确性。还有学者指出,在冠心病患者的血清中,Cys C的水平明显高于正常人群,且不能用GFR下降来解释,提示Cys C可能是一种参与动脉粥样硬化发生发展的炎性致病因子^[10]。因此,对于Cys C在评价肾功能方面是否优于SCr值,特别是应用于老年人群,还需要更多的相关研究证实。

2 关于 CKD 分期的争议

2.1 是否应取消 CKD 1, 2 期

CKD 1, 2期代表肾脏组织已经存在一定程度的病变,其诊断除了依靠评估GFR水平,还需要其它肾脏损伤证据的支持。临床上主要通过尿液检查结果进行判断,其中尿蛋白和(或)尿白蛋白含量是重要指标之一。然而近年来在肾脏疾病领域内,对于CKD 1, 2期存在的必要性产生了分歧意见。

正常人的肾功能是随着年龄的增长而逐渐减退的,因此老年人GFR在一定范围内下降与衰老相关,而不一定存在肾脏的病理性损伤。流行病学调查表明,依据目前的诊断标准,60岁以上老年人的肾功能仅有极少数是正常的 [$\text{GFR} > 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。可以推断,相当一部分CKD 1, 2期的老年人可能被过度诊断。此外,Bauer等^[11]认为,微量白蛋白尿对于 $\text{GFR} > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 且不伴有已知肾脏病和主要危险因素的人群意义不甚明确,且MDRD公式在 $\text{GFR} > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时误差较大,对CKD 1, 2期的检出率也较低,因此建议取消CKD 1期和2期的诊断。

但是也有学者指出保留CKD 1, 2期的诊断有其临床意义。新近的一项前瞻性研究证实,CKD 1, 2期患者心血管疾病的患病风险较非CKD人群高,经年龄和性别进行校正后的危险比分别为2.2, 1.6; 此外,在相同基线水平下,CKD 1, 2期患者的GFR下降趋势比非CKD人群显著,因此该研究指出,CKD 1, 2期

患者应得到与CKD 3期患者同样的重视^[12]。Matsushita等^[13]也证实,对于CKD 1, 2期患者而言,当尿白蛋白/肌酐比(ACR)水平相同时,因心血管事件死亡的危险比无显著性差异,且心血管死亡发生风险的增加与ACR水平呈正相关。

2.2 CKD 3期临界值的设定以及是否应将CKD 3期分为2个亚组

按照目前的诊断标准,即无论任何年龄段均以 $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为CKD 2, 3期的分期临界值,可能会漏诊一部分年轻CKD患者,而对于老年人特别是老年女性则会造成相当程度的过度诊断。因此,Winemans等^[14]建议,CKD的诊断宜趋于个体化,可采用不同年龄、不同性别的GFR的第五百分位数作为CKD分期的临界值。

此外,一些学者研究发现,CKD 3期的患者预后差别较大。Hallan等^[15]对65 589名受试者进行了10.3年的随访,发现 $eGFR$ 为 $45 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $30 \sim 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和 $15 \sim 29 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的组别,患终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的危险比分别为6.7, 18.8和65.7,可见对于CKD 3期的患者, $eGFR$ 在 $45 \sim 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 与 $30 \sim 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的预后是差别很大的。Wen等^[16]进行的一项前瞻性队列研究也证实,当 $eGFR > 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,CKD患者的全因死亡风险并不增加。此外,其他一些由于肾功能下降引起的临床问题,诸如药物剂量的调整和代谢紊乱等,一般都不涉及 $eGFR > 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的CKD患者。因此,有学者提出应将CKD 3期分为 $45 \sim 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和 $30 \sim 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 两个亚组,并定义后者为病理状态组^[17]。Brantsma等^[12]提出了对CKD 3期的另一种更改建议,他们在评价CKD患者心血管及肾脏预后的研究中证实,对于CKD 3期的患者,尿白蛋白定量 $> 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 的个体肾功能恶化趋势较尿白蛋白定量 $< 24 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 的患者更为明显,因此建议根据尿白蛋白定量是否 $> 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 将CKD 3期分成两个亚组。

以上对CKD分期的改进意见,旨在一定程度上减少CKD的过度诊断;同时更好地预测各亚组进展至ESRD或合并其他疾病的风险,以便对高危组实施必要的临床干预措施。

3 目前的CKD诊断标准能否较好地判断预后

若CKD患者未能接受及时有效的治疗,将进入到

ESRD状态,并需要肾脏替代治疗来维持生命。目前,ESRD的发病率正在不断地攀升,给整个社会带来了巨大的经济负担。很多学者提出,仅通过评估 $eGFR$ 水平,无法准确判断ESRD的发生风险。多重危险因素干预试验证实,在CKD患者中,伴有白蛋白尿组发生ESRD的风险明显高于不伴有白蛋白尿组^[18]。Obi等^[19]在一项针对老年CKD患者进行的回顾性研究中也得到了相似的结论。因此,我们推断,白蛋白尿或许能更好地预测老年人发生ESRD的风险。

另一项CKD的终末事件便是全因死亡。Dalrymple等^[20]对1268名65岁以上的CKD患者进行了生存分析,得出全因死亡率为 $6.8/100$ 人年,其中心血管事件死亡率为 $3.0/100$ 人年,而ESRD发生率仅为 $0.5/100$ 人年。可见,对CKD全因死亡进行预警十分重要。很多学者质疑 $eGFR$ 对死亡风险的预警能力。Raymond等^[21]以 $eGFR$ 作为评估老年CKD患者肾功能预后的指标,发现肾功能轻到中度的下降并不伴随显著的死亡风险的增加。有学者提出尿白蛋白对死亡事件的预警能力可能优于 $eGFR$ 。有研究表明,即使是极少量尿白蛋白(低于微量白蛋白尿的水平)的排泄,也与全因死亡风险的增加有着密切关联^[22]。此外,在全因死亡事件中,因心血管事件死亡的CKD患者占44%,且老年人又是心血管疾病的高发人群,肾功能的减退亦是心血管事件的独立危险因素,因此应当重视对心血管事件的预警。Velde等^[23]的研究发现,随着年龄增长, $eGFR$ 与心血管事件的关联性明显降低,但白蛋白尿则能较好地预测老年CKD患者心血管事件的发生。

因此,为了提高CKD诊断体系对CKD患者(尤其是老年CKD患者)预后的判断作用,有学者倾向于将尿白蛋白水平与 $eGFR$ 联合应用,作为CKD 3~5期的补充诊断依据。但也有人不同意在全体人群中筛查蛋白尿,因为测试成本过高,且目前尚无有力证据表明在非高危人群中筛查蛋白尿并进行相关干预是有益的。然而,老年人作为CKD及心脑血管疾病的高危人群,在进行CKD诊断时检测尿白蛋白水平具有实际意义。

4 结 论

老年人存在随年龄增长而发生肾功能逐渐减退的生理现象,根据 $eGFR$ 水平对慢性肾脏病进行诊断更加复杂。目前的CKD的诊断标准还存在着很多争议,在评估肾功能、CKD分期标准等方面忽略了

在老年人群中应用的特殊性, 因此需要更多涉及大样本老年人的临床研究, 以进一步探讨相关问题, 并对现行诊断标准做出合理的修正和完善。

【参考文献】

- [1] Botev R, Mallié JP, Couchoud C, *et al.* Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(5): 899-906.
- [2] Roberts GW, Ibsen PM, Schiøler CT. Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients[J]. Age Ageing, 2009, 38(6): 698-703.
- [3] Fabre EE, Raynaud-Simon A, Golmard JL, *et al.* Interest and limits of glomerular filtration rate (GFR) estimation with formulae using creatinine or Cys C in the malnourished elderly population[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 50(3): e55-58.
- [4] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, *et al.* Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m²[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(3): 486-495.
- [5] Nyman U, Grubb A, Sterner G, *et al.* The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2011, 71(2): 129-138.
- [6] 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.
- [7] Fontseré N, Esteve V, Saurina A, *et al.* The search for a new marker of renal function in older patients with chronic kidney disease stages 3-4: usefulness of Cys C-based equations[J]. Nephron Clin Pract, 2009, 112(3): c164-170.
- [8] Emberson JR, Haynes R, Dasgupta T, *et al.* Cys C and risk of vascular and nonvascular mortality: a prospective cohort study of older men[J]. J Intern Med, 2010, 268(2): 145-154.
- [9] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, *et al.* Factors other than glomerular filtration rate affect serum Cys C levels[J]. Kidney Int, 2009, 75(6): 652-660.
- [10] Keller T, Messow CM, Lubos E, *et al.* Cys C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study[J]. Eur Heart J, 2009, 30(3): 314-320.
- [11] Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(5): 844-846.
- [12] Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, *et al.* Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(12): 3851-3858.
- [13] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9731): 2073-2081.
- [14] Winearls CG, Glasscock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2009, 75(10): 1009-1014.
- [15] Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, *et al.* Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1069-1077.
- [16] Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, *et al.* All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan[J]. Lancet, 2008, 371(9631): 2173-2182.
- [17] Gansevoort RT, de Jong PE. Challenges for the present CKD classification system[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19(3): 308-314.
- [18] Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, *et al.* Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(5): 1444-1452.
- [19] Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, *et al.* Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(9): 1558-1565.
- [20] Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, *et al.* Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death[J]. J Gen Intern Med, 2011, 26(4): 379-385.
- [21] Raymond NT, Zehnder D, Smith SC, *et al.* Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(11): 3214-3220.
- [22] Dukkipati R, Adler S, Mehrotra R. Cardiovascular implications of chronic kidney disease in older adults[J]. Drugs Aging, 2008, 25(3): 241-253.
- [23] van der Velde M, Bakker SJ, de Jong PE, *et al.* Influence of age and measure of eGFR on the association between renal function and cardiovascular events[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(11): 2053-2059.

(编辑: 任开环)