

· 综 述 ·

慢性肾脏病定义及分期系统修订的进展——2012-KDIGO慢性肾脏病临床管理实践指南解读

王晓菁, 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科, 北京 100050)

【摘 要】慢性肾脏病 (CKD) 是全球性公共卫生问题, 自2002年美国国家肾脏基金会 (NKF) 所属“肾脏病预后质量倡议” (K/DOQI) 工作组提出了CKD的定义和分期标准以来, 该指南对提高全球CKD患者的诊断、治疗水平及改善预后发挥了重大作用。但是, 大量根据K/DOQI-CKD诊断标准进行的临床和流行病学研究证据使人们对于CKD患病率过高、CKD3期比例过高、老年人患病率过高以及肾脏单纯结构异常是否应诊断CKD等诸多问题产生了困惑, 继而引发了关于现行定义和分期系统适宜性的争议。对此, 国际肾脏病组织“改善全球肾脏病预后组织” (KDIGO) 于2012年颁布新指南, 调整了CKD的定义, 建立了考虑病因、肾小球滤过率 (GFR) 和尿白蛋白水平的CKD联合分期系统 (CGA系统), 制定了危险分层模型以判断预后, 推荐应用CKD-EPI公式估算GFR水平等。

【关键词】慢性肾脏病; 指南

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00092

Progress in definition and classification system of chronic kidney disease: interpretation of 2012-KDIGO clinical practice guidelines for management of chronic kidney disease

WANG Xiao-Jing, CHEN Hai-Ping*

(Division of Geriatric Nephrology, Center for Medical and Health Care, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem. In 2002, National Kidney Foundation (NKF)'s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) published a guideline, which introduced a definition and classification system for CKD. This guideline plays an important role in the diagnosis, treatment and prognosis improvement for CKD. However, lots of evidence from clinical and epidemiological trials caused plenty of debates and controversies towards the applicability of present K/DOQI-CKD definition and classification system. These problems included high prevalence of CKD, disproportionately high prevalence in CKD stage 3, and high prevalence of CKD in the elderly. What's more, whether patients with simple renal cyst should be diagnosed as CKD or not have not reached a consensus yet. So Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) published another guideline in 2012. The new one revised the definition of CKD, established a combined staging system concerning causes, glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria, made a risk stratified model to estimate prognosis, and recommended the application of CKD-EPI to estimate GFR.

【Key words】 chronic kidney disease; guideline

Corresponding author: CHEN Hai-Ping, E-mail: chp3@sina.com

2002年美国国家肾脏基金会 (National Kidney Foundation, NKF) 提出了慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的定义和分期标准, 2004年被改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 正式采用并向全球推广^[1], 即肾

脏病预后质量倡议-慢性肾脏病 (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- chronic kidney disease, K/DOQI-CKD) 诊断标准: 肾脏损伤指标 (如蛋白尿、血尿或解剖学异常) 或肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $< 60 \text{ ml} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 任一指

标异常 > 3个月; 同时根据GFR将CKD分成5期^[2]。这一标准的制定在临床诊疗、科研及制定公共卫生政策方面都起到了非常重大的作用。KDIGO自指南颁布以来, 多次对其进行了修改与完善, 力求更好地为患者及临床医师提供诊疗依据。

1 CKD诊断及分期系统的形成

从20世纪60年代至今, 血液净化治疗的应用越来越广泛地成为终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 有效的肾脏替代方法。为了提高ESRD患者的诊疗水平, NKF于1995年成立了透析预后及生存质量指导小组 (Dialysis Outcome Quality Initiative, DOQI), 致力于为透析患者及临床医护人员制定及更新临床实践指南。自1997年首次颁布DOQI指南以来, 其对透析患者防治方案的制定及降低不良预后发生都产生了深远影响。

当血液净化技术使ESRD患者生命延长成为现实, 人们开始考虑通过阻抑肾病进展及早期治疗并发症以减缓或避免进入ESRD阶段, 从而提高所有肾病患者的预后及生活质量。由于CKD早期常仅有化验检查异常而无临床表现, 很多患者在贫血、瘙痒等CKD中晚期症状出现时才被确诊, 此时的疗效已大打折扣。只有早期筛查、确诊CKD并采取合适的干预措施才能减缓肾功能下降速度, 降低ESRD患者并发症的发生率。因此, NKF于1999年秋季通过的一项提议将临床实践指南带入一个新的阶段, 即对CKD定义进行统一的描述并制定分期标准, 同时将临床干预范围扩大到CKD各期。工作组筛选了18 000多篇相关文献, 以其中相关性最强的350多篇作为提供循证医学证据的参考文献, 耗时24个月于2002年完成K/DOQI指南制定^[3-6]。

2 K/DOQI指南的贡献

CKD在20世纪后期已成全球性的公共卫生问题。肾衰竭需要肾替代治疗的患者逐年上升。肾替代治疗不仅预后极差, 且消耗大量医疗资源。早期肾脏病的患病率虽高, 但这部分患者通过实验室或影像学检查及早发现并干预, 能有效减缓其进展速度, 同时降低不良预后如肾衰竭、心血管疾病和(或)全因死亡的发生率^[7]。K/DOQI指南的颁布在全球范围内统一了描述CKD的术语, 慢性肾脏衰竭、慢性肾功能不全、透析前期和终末期肾病前期等术语逐渐被取代; 促进全球CKD流行病学调查; 获得各地的CKD相关资料并增加世界各国资料的可比性; 明确CKD已是全球公共卫生问题, 增加人们对CKD的

关注, 影响政府的公共卫生政策制定; 倡导应用敏感检测指标筛查患者, 推动CKD的早期发现与干预治疗^[3,6]。

3 KDIGO对诊断标准的修订

K/DOQI指南颁布后不久, 为促进和协调世界范围内的大合作, 整合现有研究结果, 制定出适用CKD患者的临床实践指南, 并向世界各地推广, 达到提高全球肾脏病诊治水平、改善患者预后的目的, 全球肾病学专家于2003年成立了KDIGO。该组织是全球性非盈利组织, 由一个国际性的委员会领导, 委员会成员主要来自世界各地的肾病学专家组成, NKF为其指定的管理机构^[5]。

自K/DOQI指南颁布至今, KDIGO多次对其修改。2004年, 致力于修改CKD定义及分期, 并对eGFR计算、蛋白尿检测进行详细的描述^[6]。会议决定: 仍以GFR水平作为判断CKD的主要标准; 临床上允许结合其他肾损伤相关的标志物判断肾损伤程度; 不将肾脏病病因纳入CKD诊断标准; 鼓励更多的研究探讨根据肾脏病病因进行分类的方法^[6]。

2006年, 主要涉及重新评估CKD分期标准、提出CKD筛查及监测机制的相关问题、CKD的公共卫生政策、CKD合并心血管疾病、感染及肿瘤时的相关诊疗措施^[8]。在这两次大的修改研讨会中, 与会专家都意识到了指南的缺陷, 认为需要将其他临床信息纳入诊断及分期标准中。但另一方面, 他们也考虑到这样会将指南复杂化, 从而限制其适用性, 特别是在非肾病专科医师中应用会受限。因此会议建议: K/DIGO现有分期系统暂不更改; 后续研究需要系统性地评价现有eGFR公式在不同人群中的应用; 确认新的肾损伤标志物; 筛查CKD需包括尿常规及血清肌酐以了解蛋白尿及eGFR情况^[8]。

2009年10月, KDIGO第三次国际会议探讨GFR及蛋白尿与预后的关系, 以求完善现有CKD分期系统^[1,3], 减少指南应用时导致的误诊、过度诊断及过度医疗问题^[9]。会议入选了45个队列研究, 研究对象覆盖一般人群、高危人群、肾脏病患者等不同群体共15万余人。最终与会专家一致同意仍然维持现有CKD定义, 但对分期标准加以修改, 加入蛋白尿分期, 将CKD3期分成2个亚期, 强调根据临床诊断、分期和其他相关危险因素判断临床预后。

4 2012年版指南的意义

为解决临床上争议较多的CKD患病率高、预后判断有所偏倚、在老年群体适应性欠佳等问题, 2012

年, KDIGO再次召开会议讨论并修改了CKD定义和分期标准。主要调整了以下几大方面。

4.1 调整CKD的定义

肾脏结构或功能异常, 持续时间>3个月, 且这种结构或功能的异常对健康有影响。如单纯性肾囊肿对肾功能及远期预后无影响, 新指南很明确地提出其不属于CKD范围^[10]。

既往K/DOQI指南将肾脏结构或功能异常持续3个月者诊断为CKD, 其中肾结构异常包括肾囊肿。肾囊肿在总人群中发病率约为10%, 在老年人群发病率更高, 如果严格按照K/DOQI指南的诊断标准, 将有单纯性肾囊肿但无其他尿检异常、无肾活检病理异常、无肾功能异常的患者诊断为CKD, 则CKD患病率会明显高于目前各国流行病学调查所得数据。

Terada等^[11]对61名单纯性肾囊肿(排除多囊肾)患者平均随访10年的研究显示, 大多数患者囊肿大小及数量都会随着时间有所增加, 但大部分单纯性肾囊肿患者肾功能在相当长的时间内都不会有明显下降^[11-13], Chin等^[14]的研究也表明单纯性肾囊肿与肾功能不全无明显关系。

因此, 最新的K/DOQI指南排除了单纯性肾囊肿这部分有肾脏结构改变但其肾功能下降速度、发生肾功能不全风险与普通人群相比无明显差异的人群, 极大地减少了社会的经济负担。

4.2 建立CKD全新分期系统(CGA系统)和制定危险分层模型

美国国家健康与营养调查研究(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)1999年至2004年数据^[15-17]及Foley等^[18]的研究显示, 美国CKD1~5期的患病率分别为1.80%, 3.20%, 7.70%, 0.35%和0.20%。CKD总患病率同ESRD患病率相差很大, CKD在普通人群的患病率很高^[15, 19, 20], 但进展到ESRD的比例很小; 其中CKD3期患病率最高, 超出CKD4期10~20倍^[21], 甚至高于CKD1期和2期数倍, 使各期患病率呈“火锅样”分布, 这似乎不符合疾病分布的自然状态, 通常人们认为一个疾病应该是严重程度越高的患者人数越少, 即CKD各期的分布应该类似“金字塔”形态。

老年人群由于存在生理功能的下降, 其CKD患者比例很高, 但部分患者远期预后却并不差。不存在白蛋白尿、高血压、糖尿病及高脂血症等加速肾功能进展因素的老年CKD患者肾功能下降速度缓慢。Heras等^[22]将80名处于临床稳定期的老年患者根据血清肌酐<97μmol/L或>97μmol/L分成两组,

根据MDRD公式估算的eGFR分别为(63.56 ± 10.00)和(40.15 ± 12.00) ml/(min · 1.73m²)($P = 0.000$), 24h蛋白尿(0.01 ± 0.02)和(0.31 ± 0.51)g($P = 0.019$), 随访5年后两组的eGFR分别为(61.84 ± 14.00)和(42.51 ± 15.00) ml/(min · 1.73m²)($P > 0.05$)。即老年CKD患者eGFR在5年的病程内下降速度缓慢, 且进展速度与基础肾功能无关。由此可见, 单纯根据eGFR判断预后并不完全可靠。

因此, 2012年KDIGO将CKD分期由单纯根据eGFR水平修改为同时考虑病因、GFR水平、白蛋白水平的联合分期系统^[10, 23], 并提出CKD患者的预后与GFR呈非线性相关, 推荐结合CKD的病因、白蛋白尿、其他危险因素及合并症以更好地判断预后, 并制定了根据白蛋白尿及GFR水平联合预测全因死亡率、心血管死亡率、ESRD、急性肾损伤、进展性肾病等预后判断模型。根据发生各种不良预后的风险将CKD患者分成低危、中危、高危、极高危4层^[10]。以新指南为标准, 重新分析美国NHANES 1999~2004年的数据后得到的低危、中危、高危、极高危组CKD比例分别为88.5%, 7.7%, 2.5%, 1.3%^[10], 符合严重程度越低, 患病率越高这个金字塔样分布形态。

4.3 推荐需更准确评估肾功能时以半胱氨酸蛋白酶抑制剂胱抑素C(cystatin C)估算eGFR(eGFRcys)

诸多研究表明, CKD3a与CKD3b期虽同属一期, 但两亚期发病率及患者预后相差较大。将CKD3a、CKD3b期分别根据尿白蛋白/肌酐比率<10、10~29、30~299、≥300mg/g分成4组, CKD3b期肾相关终点事件如ESRD和急性肾损伤的风险明显高于CKD3a期, 相同蛋白尿水平CKD3b期进展到ESRD风险也远远高于CKD3a期^[1]。

另外, CKD患病率随年龄增长而升高, >80岁患病率高达约45%; 同时CKD3期占CKD总体患病率的58.8%, 明显高于其他各期, CKD的总体患病率与3期患病率随年龄增长而增高的趋势基本一致^[15], 因此老年患者构成了CKD3期患者的主体^[22]。Hemmelgarn等^[24]质疑单纯GFR<60ml/(min · 1.73m²)而没有其他肾损伤指标异常是否能够诊断CKD, 是否需要根据性别、年龄或导致CKD的病因采取不同的诊断标准。例如, 老年人由于存在生理性肾功能下降, 因此GFR<60ml/(min · 1.73m²)的人群比例很大。一项涵盖亚、欧、美三洲共26项研究的荟萃(meta)分析显示, 年龄>64岁老年人CKD患病率波动在23.4%~35.8%^[25], >70岁老年人患病率>40%^[3], NHANES调查结果也显示美国年龄>70岁老年人eGFR处于

15~60ml/(min·1.73m²)者高达37.8%^[15]。

考虑到常用的肾功能评价指标都是以血肌酐为基础估算的eGFR(eGFR_{cre}),但是血肌酐受种族、肌肉含量、营养和饮食状态、肌肉消耗性疾病、药物、细胞外液的大量丢失等多种因素影响。在存在以上干扰因素时,单纯以eGFR_{cre}来判断肾功能存在高估CKD3a患病率的可能。因此,KDIGO建议对eGFR_{cre}处于45~59ml/(min·1.73m²)、无肾损伤标志物的人群进一步以胱抑素C为基础估算的eGFR(eGFR_{cys})来判断是否为CKD^[10],以减少对CKD3a的过度诊断。而且多数学者认为胱抑素C的代谢与性别、体质量和摄食等因素无关,是一种相对理想的GFR测定的内源性标志物。对于老年患者,eGFR_{cys}偏差较小。

而且新指南不建议单纯使用血肌酐或胱抑素C判断肾功能,也能部分解决老年人群“血肌酐假性正常化”带来的误诊和漏诊。因为老年人存在肌肉萎缩、体质量减轻以及蛋白质摄入量减少造成肌酐生成量相应减少,常常使血肌酐浓度呈现“假性正常”,以血肌酐估算GFR判断老年个体的肾功能状态也极有可能出现偏差^[22,26]。

5 小 结

2002年制定指南可依据的研究资料相对匮乏;指南制定前,全球范围内对CKD并无统一的标准,用来参考的循证医学数据不能准确反映肾脏病的真实情况。因此,对CKD指南进行改进和完善是必然也是必须的。为了解决CKD患病率、CKD3期比例及老年人患病率过高,以及肾脏单纯结构异常是否应诊断CKD等问题,新近颁布的2012年版指南进一步完善了CKD定义,引入了新的分期系统及预后的判断模型。根据GFR和蛋白尿进行的危险分层不仅能更好地判断预后,而且使各期患病率呈现“金字塔”样疾病理想分布规律。同时CKD不再完全依靠各种辅助检查,肾脏的各项改变需对患者健康已有或有潜在影响才能确定诊断。我们期待着临床医师通过应用2012版KDIGO指南,能够更准确地诊断CKD并判断预后,正确地制定个体化防治措施。

【参考文献】

- [1] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 17-28.
- [2] Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, *et al.* Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(1): 12-21.
- [3] Chen YP. Definition and classification of chronic kidney diseases from K/DOQI to KDIGO: contribution and questions[J]. *J Clin Nephrol*, 2011, 11(1): 4-6. [谌贻璞. 慢性肾脏病的定义与分期——从K/DOQI到KDIGO: 贡献与问题[J]. *临床肾脏病杂志*, 2011, 11(1): 4-6.]
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [5] Liu ZH. KDIGO: kidney disease improving global outcomes[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2010, 19(3): 201-205. [刘志红. KDIGO: 改善肾脏疾病预后的全球大行动[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19(3): 201-205.]
- [6] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6): 2089-2100.
- [7] Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, *et al.* The burden of kidney disease: improving global outcomes[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4): 1310-1314.
- [8] Levey AS, Atkins R, Coresh J, *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(3): 247-259.
- [9] Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, *et al.* Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from K/DOQI and KDIGO[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(6): 915-920.
- [10] Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
- [11] Terada N, Arai Y, Kinukawa N, *et al.* The 10-year natural history of simple renal cysts[J]. *Urology*, 2008, 71(1): 7-11.
- [12] Marumo K, Horiguchi Y, Nakagawa K, *et al.* Incidence and growth pattern of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria[J]. *Int J Urol*, 2003, 10(2): 63-67.
- [13] Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, *et al.* The natural history of simple renal cysts[J]. *J Urol*, 2002, 167(1): 21-23.
- [14] Chin HJ, Ro H, Lee HJ, *et al.* The clinical significances of simple renal cyst: is it related to hypertension or renal dysfunction[J]? *Kidney Int*, 2006, 70(8): 1468-1473.

- [15] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. JAMA, 2007, 298(17): 2038–2047.
- [16] Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Prevalence of CKD in the United States: a sensitivity analysis using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(2): 218–228.
- [17] Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, *et al.* CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(2): S13–S20.
- [18] Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(10): 2644–2648.
- [19] Zhang L, Zhang P, Wang F, *et al.* Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 373–384.
- [20] 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.
- [21] Abutaleb N. Why we should sub-divide CKD stage 3 into early (3a) and late (3b) components[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(9): 2728–2729.
- [22] Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, *et al.* Elderly patients with chronic kidney disease: outcomes after 5 years of follow-up[J]. Nefrologia, 2012, 32(3): 300–305.
- [23] Gansevoort RT, de Jong PE. Challenges for the present CKD classification system[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19(3): 308–314.
- [24] Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes[J]. JAMA, 2010, 303(5): 423–429.
- [25] Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review[J]. BMC Public Health, 2008, 8(1): 117–129.
- [26] Liu CH, Chen HP. The applicability of diagnosis standard for nephropathy stage 3 to elderly population[J]. Chin J Health Care Med, 2013, 15(2): 199–201. [刘聪慧, 陈海平. 慢性肾病3期诊断标准对老年人群的适用性[J]. 中华保健医学杂志, 2013, 15(2): 199–201.]

(编辑: 王雪萍)

• 消 息 •

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广, 促进医学事业的发展, 本刊对符合下列条件的论文开设快速通道, 优先发表: (1) 国家、军队、省部级基金资助项目; (2) 其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文; (3) 相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文, 作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件, 可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn