

• 臨床研究 •

慢性腎臟病腎功能評估指標的臨床研究

陶濤 禰偉振 彭莉*

【摘要】 目的 探討肌酐(Creatinine, Cr)、胱抑素C(Cystatin C, CysC)在診斷慢性腎臟病中的價值。**方法** 用MDRD及EPI-CKD公式計算eGFR篩查出本院門診及住院病人中腎小球濾過率eGFR介於30~90ml/min/1.73m²的人群作為研究對象，用診斷試驗的ROC曲線來分別評價Cr、CysC診斷慢性腎臟病(Chronic kidney disease, CKD)。**結果** 以eGFR<60ml/min/1.73m²作為診斷CKD截點，Cr和CysC敏感性分別74.39%和85.01%，特異度高分別為95.43%，87.52%，Youden指數低分別為0.698和0.725。**結論** CysC在及早篩查有CKD風險的人群較Cr有一定優勢，但特異性欠佳。

【關鍵詞】 慢性腎臟病；肌酐；胱抑素C；診斷

Clinical study on kidney function markers in Chronic Kidney Diseases

TOU Tou, HUN Wai Chan, PENG Li*

Department of Nephrology, Kiang Wu Hospital, Macau

[Abstract] Objective To investigate the diagnostic value of serum creatinine (Cr) and cystatin C (CysC) levels in chronic kidney disease (CKD). **Methods** Patients treated in Kiang Wu Hospital whose kidney functions in terms of eGFR within the range of 30-90ml/min/1.73m² were recruited. Diagnostic value comparison of Cr and CysC was performed using diagnostic test model with Receiver Operation Curve (ROC). **Results** When used eGFR<60ml/min/1.73m² as the diagnostic criteria, the sensitivity of Cr is lower than that of CysC (74.39% vs 85.01%), with a higher specificity (95.43% vs 87.52%), but Youden index is lower (0.698 vs 0.725). **Conclusion** CysC seems to be better than Cr in the early screening of CKD risk population, but with a lower specificity.

[Key Words] Chronic kidney diseases; Creatinine; Cystatin C; Diagnosis

慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)是世界範圍內的公共健康問題。2012年的一份報告中顯示我國18歲以上成年人群中CKD的患病率是10.8%^[1]。而筆者在臨床工作中經常會遇見腎功能不全的患者，對於這些患者的及早發現和及早干預有重要意義。因此，準確評估GFR對於早期診斷CKD、及時判斷病情進展以更好地制定治療方案和判斷療效等具有重要臨床意義。

目前腎小球濾過功能的評價指標可分為外源性和內源性兩大類。前者包括菊粉和一些放射性核物質，後者包括Cr、β-2微球蛋白(β-2mg)和視黃醇結合蛋白(RBP)等相對低分子量蛋白質。它們都有各自的局限性，菊粉和放射性核素物質，影響因素較少，被認為

是測定GFR的金指標；但其操作過於繁瑣，僅在實驗研究中應用。目前臨床常用的評估GFR指標的為血清肌酐(Scr)，尿素氮(BUN)，胱抑素C(CysC)以及基於Scr或CysC得出的eGFR。根據2012年KDIGO指南^[2]，目前腎功能評估推薦基於Scr和CysC及其估算的eGFR。本文則就Scr、CysC診斷腎臟病的價值進行分析，給臨床工作提供相應的參考。

資料與方法

一、一般資料

選取2015年8月~2016年2月於本院門診及住院病人共1815人的資料，其中符合2012年KDIGO指南中GFR於30~90ml/min/1.73m²的人群作為研究組。在1815人中符合上述標準的一共936人，年齡27歲~101歲

作者單位：澳門鏡湖醫院腎內科

*通訊作者 E-mail:leilapeng@hotmail.com

(72.77+/-13.89)，其中男性496人，年齡27歲~101歲(平均63.78+/-13.89)，女性440人，年齡30歲~100歲(平均76.7+/-12.36)。同時排除存在急性腎損傷(AKI)，惡性腫瘤，活動性出血的情況。

二、檢測指標及方法

搜集所有入選人員的性別、年齡、血清肌酐及CysC值，同時根據其測定的肌酐及CysC值計算其相應的eGFR值。

血清Cr及CysC的檢測採用羅氏Cobas6000全自動生化免疫分析儀進行分析檢測，Cr檢測方法為酶學。血清CysC採用顆粒增強散射免疫比濁法進行測定。

三、eGFR公式：

1.基於Cr的MDRD公式^[3]：

$eGFR-MDRD=175 \times [sCr (\mu mol/L) \times 0.011312]^{-1.154} \times 年齡^{-0.203}$ (女性 $\times 0.742$)。

2.基於CysC的EPI-CysC公式^[4]：

$eGFR-CysC=133 \times \min(sCysC/0.8, 1) - 0.499 \times \max(sCysC/0.8, 1) - 1.328 \times 0.996age$ [女性 $\times 0.932$]。

四、慢性腎臟病的診斷標準：

2012年KDIGO的CKD診斷標準^[2]：如果患者沒有臨床症狀，尿檢異常、腎臟影像學檢查異常等慢性腎臟病依據，用MDRD公式計算的 $eGFR < 60 ml/min/1.73m^2$ ，建議進一步用含有CysC和Cr兩個實驗室指標的CKD-EPI公式計算的eGFR，如果也 $< 60 ml/min/1.73m^2$ ，可以確診CKD。

五、統計學分析

計量資料符合正態分佈用均數±標準差表示；組間均數比較用t檢驗， $P < 0.05$ 為差異有統計學意義。運用診斷試驗的ROC曲線方法分別評價Cr和CysC診斷CKD的準確性、敏感性和特異性等指標。相關性分析分別採用Pearson相關分析和Spearman相關分析。應用SPSS19.0統計軟件進行統計學分析。

結果

一、CKD和非CKD組的一般情況和eGFR值

納入研究的936人中，符合CKD標準的（聯合MDRD及EPI公式計得 $GFR < 60 ml/min/1.73m^2$ ）CKD組有366人（39.10%），女性200人，男性166人，平均年齡 77.3 ± 11.72 歲。 $eGFR \geq 60 ml/min/1.73m^2$ 的非CKD組570人（60.9%），女性238人，男性332人，年齡 69.82 ± 14.35 歲；兩組分別用eGFR-MDRD和eGFR-EPI計算的eGFR值（見表1），用eGFR-EPI值明顯低於eGFR-MDRD， $P=0.00$ ）。

表1.兩種不同的GFR公式計算值的比較

	MDRD (ml/min/1.73 m ²)	EPI (ml/min/1.73 m ²)	t	P	Cr (μmol/L)	CysC (mg/l)
CKD組	45.26±8.56	36.42±8.73	19.49	0.00	126.63±27.18	1.87±0.44
非CKD組	75.96±8.85	67.94±14.45	12.34	0.00	80.39±16.44	1.29±0.49

$P < 0.05$ 有統計學意義

表2. CysC, Cr診斷CKD的效能分析

	靈敏度(%)	特異度(%)	靈敏度+特異度	Youden指數	截斷點 (CysC, mg/L)	截斷點 (Cr, μmol/L)
Cysc	85.01	87.52	1.7253	0.752	1.44	-
Cr	74.39	95.43	1.896	0.698	-	108

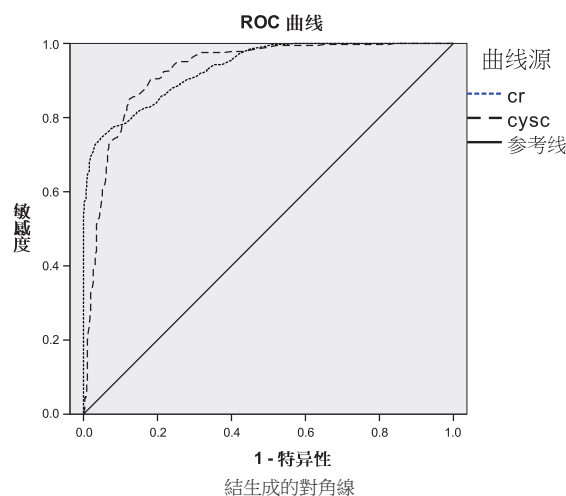


圖1.截點取GFR=60時候的Cr, CysC的ROC曲線

二、用ROC曲線下面積(AUC)評價Cr、CysC診斷CKD的效能

以MDRD聯合CKD-EPI公式的 $eGFR < 60 ml/min/1.73m^2$ 作為診斷截點製作ROC曲線（圖1）。Cr的AUC為0.926(95%CI:0.909~0.943)，CysC的AUC為0.934(95%CI:0.919~0.948)， $Z=0.686$ ， $P=0.49$ 。Cr的敏感度74.39%，特異度95.43%，Youden指數0.698，截斷點： $108 \mu mol/L$ ；CysC的敏感度85.01%，特異度87.52%，Youden指數0.725，截斷點1.44mg/L。CysC的敏感性、Youden指數略優於Cr，但Cr的特異性較CysC高(表2，圖1)。

討論

評估GFR最準確的方法是檢測同位素51鉻標記的乙二胺四乙酸($^{51}Cr-EDTA$)、碘肽酸或菊粉清除率，但這些方法相對複雜費時，需患者積極配合，難常規用於臨床及大型臨床研究^[5]。有鑒於此，臨床上更加常見為通過檢測一些內源性物質如Cr，CysC來簡單估算GFR。而

在KDIGO在2012年頒佈的指南推薦聯合Cr及其估算的GFR值(eGFR)進行腎功能的評估^[2]。

基於Cr的GFR估算公式的原理均是根據Cr、人口學及臨床指標(種族、年齡、性別等)與實際GFR之間的關係進行回歸分析推導而來。其公式在推導過程中納入的人群、基礎GFR狀況及Cr檢測方法等不同,其準確性也各不相同。而在指南當中推薦的則為基於Cr推導的MDRD公式及基於CysC和Cr兩個實驗室指標的CKD-EPI公式。

Cr是肌酸的代謝產物,主要經過腎臟排泄,少量由腎小管分泌。GFR損傷達30%~40%時, Cr濃度出現明顯的升高;然而其濃度也受到飲食,身體肌肉量多少、體內代謝分解水平高低及肌肉量多少的影響,兒童、消瘦者和老年人群的濃度偏低,不能完全如實反映GFR的實際水平^[6]。人類血清CysC是由122個氨基酸構成的鹼性蛋白質,分子量為13kDa, 基因位於20號染色體。CysC是一種內源性半胱氨酸蛋白酶抑制劑,屬於2型半胱氨酸蛋白酶抑制劑超家族。CysC在所有有核細胞均結構性表達、持續性分泌,在腎小球自由濾過,大多在近端小管重吸收和分解代謝,不會返回血液迴圈,腎小管不分泌CysC、很少經腎外途徑排泄,被推薦為GFR的標誌物。

多數研究表明,血清CysC對GFR的輕微變化更為敏感,尤其是在腎功能輕度異常時,血清CysC敏感性優於sCr^[7,8]。在本研究中, CysC的特異度較Cr低(87.52%vs95.43%), 但敏感度較Cr高(85.01%vs74.39%), 提示在Cr尚未升高或腎功能尚未明顯降低時, CysC已經開始升高,這與其他國內外研究所得出的結果類同^[9-11]。

在一項納入46篇文獻的Meta分析^[12]提到以CysC及Cr作ROC分析,其曲線下面積為0.926(95%CI, 0.892-0.960),較Cr的要高(0.837, 95%CI, 0.796-0.878; $P<0.001$),證明CysC準確性更好。而在本研究中作的ROC曲線當中, CysC較Cr稍高(0.934vs0.926, $P=0.49$), 二者的準確性都較好。而此結果未有統計學意義,推測可能與截點選擇有關。

值得注意的是在本研究中得出的截斷值來看, CysC和Cr選擇的截斷值分別為1.44mg/L(CysC)及108umol/L(Cr)。而本院的實驗室異常指標為1.09mg/L(CysC)和104umol/L(Cr)。意味著但就本研究中若單純Cr及CysC的實驗室指標的升高並不能完全作為腎功能下

降的證據。而是否需要調整相關的截點則仍需要更加全面的研究。避免單純認為實驗室指標異常就診斷為腎功能不全。

結 論

CysC在及早篩查有CKD風險的人群較Cr有一定優勢,但特異性欠佳。血清Cr作為傳統的腎功能評估指標單獨用於診斷CKD時仍不失為一個很好的診斷指標。

參考文獻

- [1]Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012; 379: 815-822.
- [2]Group KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int suppl* 2013; 3:19-62.
- [3]Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry* 2007; 53:766-772.
- [4]Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012; 367:20-29.
- [5]Yau JW, Xie J, Kawasaki R, et al. Retinal arteriolar narrowing and subsequent development of CKD Stage 3: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2011; 58:39-46.
- [6]Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney international* 1990; 38:167-184.
- [7]Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Annals of clinical biochemistry* 2000; 37(1):49-59.
- [8]Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Archives of disease in childhood* 2000; 82:71-75.
- [9]Hoek FJ KF, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2024.
- [10]Dharnidharka VR KC, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221.
- [11]谷紅霞, 孫雪峰, 張彬, 等. 血清胱抑素C及肌酐對健康人腎功能預測效能的比較. *山東醫藥*, 2013; 53:12.
- [12]Dharnidharka VR KC, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221.

(本文編輯:陳彥)