

·临床研究·

验证四种基于肌酐的肾小球滤过率估算方程的性能

刘佩佳¹, 彭洪泉², 郭兴华³, 汤磊乐⁴, 李少敏¹, 方佳¹, 刘迅¹

(1. 中山大学附属第三医院肾脏内科, 广东 广州 510630; 2. 镜湖医院肾脏内科, 澳门 999078; 3. 中山大学附属第三医院风湿科, 广东 广州 510630; 4. 中山大学附属第三医院心内科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】评估四个基于肌酐(Cr)的估算肾小球滤过率(eGFR)方程的预测性能:2012慢性肾脏病流行病学工作组(CKD-EPI_{Cr})方程、2021CKD-EPI_{Cr}方程、湘雅方程和欧洲肾功能协会(EKFC)方程。【方法】本研究纳入198名来自中山大学附属第三医院和澳门镜湖医院的慢性肾脏病患者。所有参与者通过碘海醇血浆清除率测定肾小球滤过率(mGFR)。eGFR方程计算的结果和mGFR进行对比。研究通过Bland-Altman图、一致性相关系数(CCC)、覆盖概率(CP)和总偏差指数(TDI)描述mGFR和eGFR间的一致性。通过偏差、精确度、均方根误差(RSME)和测量GFR30%偏差范围内的估计百分比(P_{30})评估eGFR方程的估算能力。通过2000次自助抽样的方法获得偏差、IQR、RSME以及 P_{30} 的95%置信区间(CI)。初步选择最优的eGFR方程后,其他方程和该方程进行统计学检验。统计检验方法如下:①偏差通过Wilcoxon符号秩检验;② P_{30} 通过McNemar-Bowker检验;③RSME和IQR在自助抽样获得2000个样本后,通过独立样本 t 检验比较组间差异。【结果】总体人群中mGFR和四个eGFR方程(EKFC、2012CKD-EPI_{Cr}、2021CKD-EPI_{Cr}和湘雅方程)中位数分别是56.2 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹、67.1 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹、73.0 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹、66.9 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹和63.8 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹。总体人群中的一致性比较中,Bland-Altman图表明,EKFC方程的最低平均差和最窄的95%一致性区间。EKFC方程有最优的CCC、TDI和CP,值分别为0.90、24.41和0.50。总体上,EKFC的偏差、精确度、 P_{30} 和RSME分别为-0.99、14.64、0.80和14.68,95%CI的范围分别为(-2.53, 0.94)、(11.82, 17.35)、(0.73, 0.85)和(12.69, 17.35),全面优于其他三个eGFR方程,差异有统计学意义,所有 P 值均<0.05。mGFR亚组中的结果基本和总体情况一致。【结论】EKFC方程的预测性能全面超越2012CKD-EPI_{Cr}方程、2021CKD-EPI_{Cr}方程和湘雅方程,且该方程的 P_{30} >75%,可以满足临床的诊疗需求。所以推荐EKFC方程用于中国人群的GFR估算,但需要纳入更多的参与者去进一步证明这个结论。

关键词:估算肾小球滤过率;预测性能;慢性肾脏病流行病学工作组方程;湘雅方程;欧洲肾功能协会方程

中图分类号:R5

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)04-0621-10

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0413

Comparative Performance of Four Creatinine-based GFR Estimating Equations

LIU Pei-jia¹, PENG Hong-quan², GUO Xing-hua³, TANG Lei-le⁴, LI Shao-min¹, FANG Jia¹, LIU Xun¹

(1. Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Nephrology, Kiang Wu Hospital, Macau 999078, China; 3. Department of Rheumatology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 4. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: LIU Xun; E-mail: naturestyle@163.com

Abstract:【Objective】To assess the predictive performance of four creatinine-based equations for estimated glomerular filtration rate (eGFR): 2012 chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI_{Cr}) equation, 2021CKD-EPI_{Cr} equation, Xiangya equation and European kidney function consortium (EKFC) equation.【Methods】A total of 198

收稿日期:2022-04-16

基金项目:国家自然科学基金(81873631),澳门科技发展基金(0032/2018/A1)

作者简介:刘佩佳,博士生,研究方向:慢性肾病,E-mail:lpjh123@163.com;刘迅,通信作者,主任医师,E-mail:naturestyle@163.com

patients with chronic kidney disease from the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and the Kiang Wu Hospital in Macau were enrolled. We compared the GFR measured (mGFR) by iohexol plasma clearance and the eGFR calculated by four equations. The agreement between mGFR and eGFR was analyzed by Bland-Altman plots, concordance correlation coefficient (CCC), coverage probability (CP) and total deviation index (TDI). The performance of eGFR equations, including their bias, precision, root square mean error (RSME), and percentage of estimates within 30% deviation of measured GFR (P_{30}), were evaluated. Bootstrap method (2 000 samples) was used to calculate bias, interquartile range (IQR), RSME, and 95% confidence intervals (CI) for P_{30} . After selecting the optimal eGFR equation as the reference, we statistically tested other equations by ① Wilcoxon signed-rank test for bias; ② McNemar-Bowker test for P_{30} ; ③ comparing RMSE and IQR with independent samples t test after 2 000 bootstrap samples were obtained. 【Results】 The median mGFR and four eGFR equations (EKFC, 2012CKD-EPIcr, 2021CKD-EPIcr and Xiangya equation) in the overall population were $56.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$, $67.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$, $73.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$, $66.9 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ and $63.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$, respectively. The Bland-Altman plots showed that EKFC equation had the lowest mean difference and the narrowest 95% limit of agreement. The EKFC equation had the optimal performance on CCC, TDI and CP with values of 0.90, 24.41 and 0.50, respectively. Overall, the bias, accuracy, P_{30} and RSME from the EKFC equation was -0.99, 14.64, 0.80, and 14.68, respectively, with 95% CI ranging from -2.53 to 0.94, 11.82 to 17.35, 0.73 to 0.85, and 12.69 to 17.35, respectively, which were superior to those values from other three eGFR equations. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The results in the mGFR subgroups were basically consistent with the overall trend. 【Conclusions】 Of the four eGFR equations validated in this study, the EKFC equation comprehensively surpasses 2012CKD-EPIcr equation, 2021CKD-EPIcr equation, and Xiangya equation. With $P_{30} > 75\%$, the EKFC equation can meet clinical diagnostic needs. Therefore, the EKFC equation is recommended for estimating GFR in a Chinese population, but more participants need be included to further support this conclusion.

Key words: estimated glomerular filtration rate (eGFR); predictive performance; chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation; Xiangya equation; European kidney function consortium (EKFC) equation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(4): 621-630]

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者约占我国总人群比例的10.8%,这表明中国可能有超过1.5亿的CKD患者^[1]。此外,随着糖尿病人数的增加,CKD患者的数量和比例将进一步提升^[2]。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)通常用于CKD的诊断、疾病分类和病情预后的评估,是常规医疗工作的重要组成部分^[3-4]。精确的GFR评估十分关键。临床医师可以分别通过测定GFR(measured glomerular filtration rate, mGFR)和估算GFR(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的方法获得GFR的值^[5]。尽管eGFR可能没有mGFR的准确度高,但eGFR简单易行。当前各研究机构可能发布了百余种eGFR方程。在这些eGFR方程中,2012慢性肾脏病流行病学工作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)方程最受关注^[6]。基于肌酐(creatinine, Cr)的2012CKD-EPI方程也因其优越的估算能力被改善全球肾脏病预后组织推荐为北美、欧洲和澳洲GFR

评估的首选方程^[7]。但是,在中国人群中验证mGFR和2012CKD-EPIcr方程的一致性研究的结论仍然存在争议^[8-15]。因此,2012CKD-EPIcr是否适用于中国人群仍值得探讨。据我所知,中国人群中尚无官方指定的eGFR方程。因此,探寻最适合中国人群的eGFR方程也是一个值得研究的问题。考虑到目前的eGFR方程较多,本研究额外选取了2021CKD-EPIcr方程、欧洲肾功能协会(European Kidney Function Consortium, EKFC)方程和湘雅方程予以验证^[8, 16-17]。2021CKD-EPIcr方程是2012CKD-EPIcr方程基础上进行修订,改良后的方程剔除了种族变量,并获得优于2012CKD-EPIcr方程的预测性能^[16]。EKFC方程是在全年龄段(full age sperm, FAS)方程的基础下进行优化,修订后的估算能力比FAScr方程和2012CKD-EPIcr方程好^[17]。而湘雅方程是近些年基于中国人群建模的代表性方程^[8]。需要强调的是,这三个方程均是在大样本、高质量、多中心队列中建模和验证的,所以

极具验证价值。此外,这三个方程发布时间较短,在中国人群中的外部验证研究较少。最后,我们发现大部分在中国人群中eGFR方程验证的研究是通过^{99m}Tc-二乙烯三胺五乙酸(diethylenetriamine-pentaacetic acid, ^{99m}Tc-DTPA)肾动态显像来测量GFR,但这个mGFR测定方法不推荐用于eGFR方程的构建和验证^[3,7]。因此,用更加精确的mGFR为参照的验证研究可以得到更令人信服的结论。根据文献报道,碘海醇血浆清除率测定的GFR被推荐用于eGFR方程的建模和验证^[3,7]。本研究拟以碘海醇血浆清除率测定的GFR为参照,分别在中国人群中验证2012CKD-EPI_{Cr}方程、2021CKD-EPI_{Cr}方程、EKFC方程和湘雅方程的预测能力,进而探寻最适合中国人群的eGFR方程。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

本研究是一个横断面研究。参与者为2020年9月至2021年3月在中山大学附属第三医院和澳门镜湖医院就诊的CKD人群。CKD的诊断为满足以下任意一个标准超过3个月:①eGFR<60 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹;②尿蛋白异常;③尿沉渣异常;④肾小管相关病变;组织学异常;⑤影像学所见结构异常^[18]。参与者均通过碘海醇血浆清除率测定GFR。排除标准:①急性肾损伤;②液体潴留患者或脱水患者;充血性心衰、中度、重度水肿、脱水;③肢体残缺、肌肉萎缩、严重营养不良;④泌尿系梗阻者;⑤近期服用且不能暂停用如下药物者:阿司匹林、非甾体抗炎药、西米替丁、雷尼替丁、甲氧苄啶等药物;⑥碘造影剂过敏;⑦甲状腺疾病者:多结节性甲状腺肿,Graves病或自身免疫性甲状腺炎多;⑧怀孕、哺乳或肿瘤患者;⑨肾移植。最终纳入参与者198人,其中澳门镜湖医院纳入145人,中山大学附属第三医院纳入53人。中山大学附属第三医院伦理委员会和澳门镜湖医院伦理委员会批准本项目,所有参与者入组前均签署知情同意书。

1.2 eGFR方程

本研究选取2012CKD-EPI_{Cr}方程、2021CKD-EPI方程、EKFC方程和湘雅方程进行外部验证(表1)。

1.3 实验室检测方法

1.3.1 试验流程 所有受试者试验当日早餐予以

轻-流质饮食。第一次采血:在一侧上肢抽取4 mL静脉血用于血Cr的测定。抽血后注射碘海醇5 mL [商品名:欧乃派克, Omnipaque 300, 碘含量300 mg/mL, 通用电气药业(上海)有限公司], 注射前后用电子天平称量注射器重量并记录数值, 注射后予10 mL生理盐水静推冲管。此为采血点0时。第二次采血:2 h后在另外一侧上肢采血4 mL, 该标本用于血浆碘海醇浓度的测定。此采血点为2时。第三次采血:在另外一侧上肢采静脉血4 mL, 该标本用于血浆碘海醇浓度的测定。在第三次采血前, 我们通过2012CKD-EPI_{Cr}方程计算的eGFR初步评估参与者的肾脏功能。如eGFR≥30 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹, 则在4时采血; 如eGFR<30 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹, 则在5时采血。

血标本的处理、保存和运输:采集血液通过EDTA抗凝管或无抗凝剂干燥管收集。血标本1 000 ×g离心10~15 min取上清液获得血浆, 血浆用eppendorf管分装, 每个eppendorf管至少含300 μL的血浆。标本在-80 °C冻存。收集全部入组人群后, 样本箱储存放入泡沫塑料箱中, 加入干冰以保持样本低温, 送至杭州的凯莱谱-METABOLON联合实验室。

1.3.2 血肌酐测定方法 血Cr的测定由日本日立公司生产的自动生化自动化检测分析仪完成。血清Cr通过酶法定量测定, 该酶法通过同位素稀释质谱法校准(SRM914)^[19]。

1.3.3 碘海醇血浆清除率测定GFR 超高效液相色谱法串联质谱法 Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)用于测定血浆碘海醇浓度。Waters ACQUITY超高效液相色谱(ultra-performance liquid chromatography, UPLC)和Thermo Scientific Q-Exactive高分辨率/精确质谱仪, 与加热电喷雾电离(ESI-II)源和Orbitrap质量分析仪连接, 以35 000质量分辨率运行。

mGFR的计算:应用斜截式方法计算碘海醇血浆清除率: mGFR (mL·min⁻¹)=Q/AUC=Q/(C0/K), AUC为曲线下面积, 碘海醇推注剂量(Q)=[碘海醇推注前注射器重量(mg)-碘海醇推注后注射器重量(mg)]×碘海醇浓度/碘海醇密度, C0为0时碘海醇血浆浓度, K可以通过2次抽血时对应的碘海醇血浆浓度计算得出^[20]。计算出的GFR由Brochner-Mortensen算式校正^[21]。体表面积通过DuBois算式

表1 四个eGFR方程
Table 1 Four eGFR equations

eGFR equations	Gender	Scr/(mg/dL)	Formula
2012CKD - EPIcr	Female	≤ 0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}}$
	Female	> 0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$
	Male	≤ 0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}}$
	Male	> 0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$
2021CKD - EPIcr	Female	0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.241} \times 0.994^{\text{Age}}$
	Female	> 0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.200} \times 0.994^{\text{Age}}$
	Male	≤ 0.9	$142 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.302} \times 0.994^{\text{Age}}$
	Male	> 0.9	$142 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.200} \times 0.994^{\text{Age}}$
Xiangya	Female		$2\,374.78 \times (\text{Scr} \times 88.4)^{-0.54753} \times \text{Age}^{-0.25011} \times 0.853$
	Male		$2\,374.78 \times (\text{Scr} \times 88.4)^{-0.54753} \times \text{Age}^{-0.25011}$
EKFC			$\text{Age} \leq 40 \text{ years old, Scr/Qcr} < 1, 107.3 \times (\text{Scr/QCr})^{-0.322}$
			$\text{Age} \leq 40 \text{ years old, Scr/Qcr} \geq 1, 107.3 \times (\text{Scr/QCr})^{-1.132}$
			$\text{Age} > 40 \text{ years old, Scr/Qcr} < 1, 107.3 \times (\text{Scr/QCr})^{-0.322} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$
			$\text{Age} > 40 \text{ years old, Scr/Qcr} \geq 1, 107.3 \times (\text{Scr/QCr})^{-1.132} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$

GFR: glomerular filtration rate; eGFR: estimated GFR; Cr: creatinine; Scr: serum creatinine; CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; EKFC: European Kidney Function Consortium. The Q value of Cr is the median value of serum concentration in normal population. the Qcr value in population aged 18-25 is: Male: $\ln(Q) = 3.200 + 0.259 \times \text{age} - 0.543 \times \ln(\text{age}) - 0.007\,63 \times \text{age}^2 + 0.000\,079\,0 \times \text{age}^3$; Female: $\ln(Q) = 3.080 + 0.177 \times \text{age} - 0.223 \times \ln(\text{age}) - 0.005\,96 \times \text{age}^2 + 0.000\,068\,6 \times \text{age}^3$; the Qcr in population older than 25 years old; male is 0.9 mg/dL, female is 0.7 mg/dL.

[体表面积(m^2) = $0.007\,184 \times \text{体质量}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身高}(\text{cm})^{0.725}$]校正^[22]。校准后 $\text{GFR} = \text{校准前 GFR} \times (1.73/\text{体表面积})$ 。

1.4 统计学方法

连续变量进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov 检验),符合正态分布的连续变量通过均数±标准差表示,不符合正态分布的连续变量通过中位数M(四分位间距)表示,分类变量通过频数(百分率)表示。mGFR亚组间连续变量通过t检验(正态分布)或Mann-Whitney U(非正态分布),分类变量通过卡方检验。本研究通过Bland-Altman图展示mGFR和eGFR的一致性,并通过一致性相关系数(concordance correlation coefficient, CCC)^[23]、覆盖概率(coverage probability, CP)^[24]和总偏差指数(total deviation index, TDI)^[25]三个指标进一步量化mGFR和eGFR间的一致性,这三个指标的统计量通过R语言Agreement包完成。通过偏差、精确度和准确度三个维度评估eGFR方程的预

测性能。偏差是mGFR减去eGFR的平均值,用于测量系统误差。精确度是eGFR和mGFR差值间的四分位间距(interquartile range, IQR),用于随机误差评估。准确度通过两个方面的指标衡量,一个方面是均方根误差(root square mean error, RSME),另一个方面是在测量GFR30%偏差范围内的估计百分比(percentage of estimates within 30% deviation of measured GFR, P_{30})。通过自助抽样(2000次自助抽样)的方法获得偏差、IQR、RSME以及 P_{30} 的95%置信区间(confidence intervals, CI)。判定最优eGFR方程后,以该方程为参照和其他eGFR方程的偏差、IQR、RSME以及 P_{30} 进行统计学检验。统计检验方法如下:①偏差通过Wilcoxon符号秩检验;② P_{30} 通过McNemar-Bowker检验;③RSME和IQR在自助抽样获得2000个样本后,通过独立样本t检验比较组间差异。统计学显著性水平为 $P < 0.05$ 。所有统计分析均由StataMP 16软件(StataCorp, Texas, USA)、R语言3.6.1软件和Spyder 3.3.6软件完成。

2 结果

2.1 研究人群特征

本研究一共纳入198名参与者,总体人群中男性有102人(51.5%),中位数年龄为60(44~72)岁,中位数血肌酐浓度为1.1(0.8~1.6) mg/dL,mGFR和四个eGFR方程(EKFC、2012CKD-EPI、2021CKD-

EPI和湘雅方程)中位数分别是56.2 mL/(min·1.73m²)、67.1 mL/(min·1.73m²)、73.0 mL/(min·1.73m²)、66.9 mL/(min·1.73m²)和63.8 mL/(min·1.73m²)。mGFR≥60 mL/(min·1.73m²)组和mGFR<60 mL/(min·1.73m²)组在年龄、收缩压、血Cr、糖尿病发病率、高血压发病率和冠心病发病率上的差异有统计学意义,所有P值均<0.05。余结果在表2中有详细描述。

表2 总体人群和mGFR亚组人群特征

Table 2 Population characteristics of the overall population and mGFR subgroups

[n (%) or M (P₂₅~P₇₅) or ($\bar{x} \pm s$)]

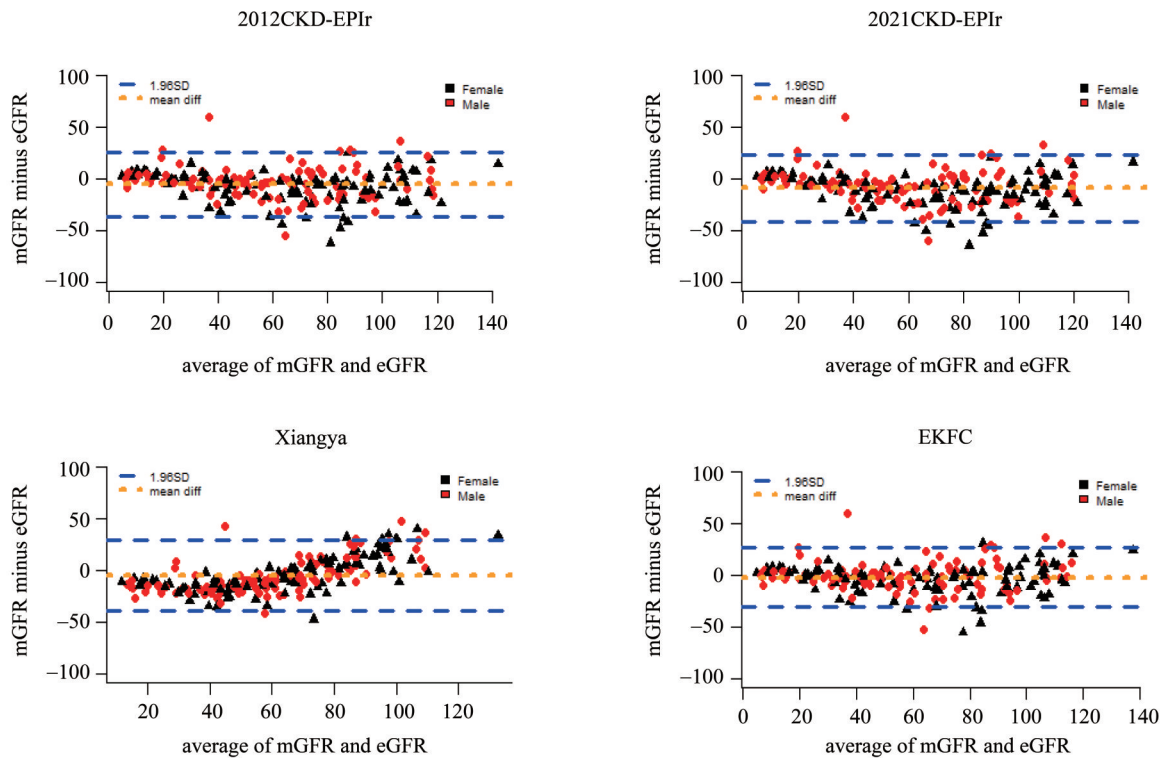
Characteristics	Overall (n = 198)	Group 1 (n=95)	Group 2 (n=103)	t/Z/ χ^2	P
Male	102 (51.5)	43 (45.3)	59 (57.3)	2.858	0.091
Age/years	60 (44~72)	48 (37~64)	69 (57~81)	-6.540	<0.001
Height/cm	160 (154~169)	162 (154~172)	160 (154~168)	1.174	0.241
Weight/kg	64.3 (54.0~70.7)	64.2 (54.5~71.0)	64.6 (52.4~70.5)	0.218	0.827
Body mass index/(kg/m ²)	23.9 (21.2~26.4)	23.5 (21.0~26.1)	24.1 (21.6~26.82)	-0.787	0.431
Systolic blood pressure/(mmHg)	133.8 ± 17.9	130.3 ± 15.6	137.1 ± 19.2	-2.752	0.007
Diastolic blood pressure/(mmHg)	78.1 ± 13.5	79.0 ± 12.3	77.2 ± 14.5	0.935	0.351
Serum creatinine/(mg/dL)	1.1 (0.8~1.6)	0.8 (0.7~1.0)	1.5 (1.1~3.5)	-9.723	<0.001
Diabetes	55 (27.8)	13 (13.7)	42 (40.8)	18.001	<0.001
Hypertension	96 (48.5)	24 (25.3)	72 (69.9)	39.427	<0.001
Coronary heart disease	29 (14.6)	7 (7.4)	22 (21.4)	7.738	0.005
Hyperuricemia	33 (16.7)	14 (14.7)	19 (18.4)	0.490	0.484
mGFR/[mL/(min·1.73m ²)]	56.2 (33.4~82.7)	85.3 (72.1~101.8)	34.2 (18.9~46.6)		
2012CKD-EPIcr/[mL/(min·1.73m ²)]	67.1 (37.3~91.6)	93.2 (76.6~106.9)	38.6 (16.8~55.9)		
2021CKD-EPIcr/[mL/(min·1.73m ²)]	73.0 (40.7~97.5)	98.0 (80.9~111.0)	42.0 (18.4~60.7)		
Xiangya/[mL/(min·1.73m ²)]	66.9 (50.3~79.7)	79.7 (71.4~85.7)	52.0 (35.6~60.1)		
EKFC/[mL/(min·1.73m ²)]	63.8 (35.9~86.7)	86.7 (73.9~103.2)	37.6 (17.0~50.8)		

mGFR: measured glomerular filtration rate; CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; EKFC: European kidney function consortium; cr: creatinine; Group 1: mGFR≥60 mL/(min·1.73m²), Group 2: mGFR<60mL/(min·1.73m²).

2.2 mGFR和eGFR一致性检验结果

如图1的Bland-Altman图所示,在总体人群中,2012CKD-EPIcr、2021CKD-EPIcr、EKFC和湘雅方程均高估了mGFR,四个方程95%CI区间覆盖观察值的百分比都超过90%,四个方程中EKFC方程有最低的平均差和最窄的95%一致性置信区间。表3描述了mGFR和eGFR一致性检验的结果,

总体人群中,EKFC方程的CCC最优,结果为0.90,95%CI范围为(0.87, 0.92)。总体人群中,EKFC方程的TDI最小,值为24.41,这表明EKFC方程90%的估计值落在参考mGFR的-24.41%至+24.41%范围内,EKFC方程TDI95%CI范围为(20.57, 27.69)。总体人群中,EKFC方程的CP最优,值为0.5,这表明50%的eGFR的误差大于±10%的mGFR,EKFC



eGFR: estimated glomerular filtration rate; mGFR: measured glomerular filtration rate; CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; EKFC: European kidney function consortium; cr: creatinine.

图1 四种eGFR方程的Bland-Altman图

Fig. 1 Bland-Altman plots of four eGFR equations

方程CP95%CI范围为(0.47, 0.53)。在男性亚组、女性亚组以及mGFR亚组中结果的趋势和总体人群中一致,均表现为EKFC方程和mGFR有最好的一致性。

2.3 eGFR方程的预测性能

表4详细的描述了EKFC、2012CKD-EPI_{cr}、2021CKD-EPI_{cr}和湘雅方程的预测性能。在总体人群中,EKFC的偏差、精确度、 P_{30} 和RSME分别为-0.99、14.64、0.80和14.68,95%CI的范围分别为(-2.53, 0.94)、(11.82, 17.35)、(0.73, 0.85)和(12.69, 17.35),全面优于2012CKD-EPI_{cr}、2021CKD-EPI_{cr}和Xiangya方程,差异有统计学意义,所有 P 值均 <0.05 。在mGFR ≥ 60 mL/(min·1.73m²)的亚组人群中,2012CKD-EPI_{cr}和Xiangya方程的 P_{30} 分别为0.88和0.94,95%CI范围分别为(0.79, 0.93)和(0.85, 0.97),与EKFC方程的 P_{30} 相当,差异无统计学意义, P 值 >0.05 。在女性亚组中,2012CKD-EPI_{cr}方程的 P_{30} 为0.75(0.64, 0.81),准确度和EKFC方程相当,差异无统计学意义, $P>0.05$ 。余亚组比较的结果和总

体结果的趋势基本一致,EKFC方程有最优的估算性能。

3 讨论

本研究以碘海醇的血浆清除测定的GFR为参照,通过一致性检验、偏差、精确度 P_{30} 和RSME比较了四个基于血Cr建模的eGFR方程(EKFC、2012CKD-EPI、2021CKD-EPI和Xiangya)的预测性能。本研究表明EKFC方程的预测性能全面超越2012CKD-EPI_{cr}、2021CKD-EPI_{cr}和Xiangya方程,且只有EKFC方程整体 $P_{30}>75%$ 。在mGFR亚组分析中,EKFC方程也有优于或不劣于2012CKD-EPI、2021CKD-EPI和Xiangya预测性能。因此,EKFC可以被推荐用于中国人群的GFR评估。

总体上,EKFC、2012CKD-EPI_{cr}方程和2021CKD-EPI_{cr}方程的预测能力和稳健性高于湘雅方程。这可能是因为EKFC和CKD-EPI方程的参照GFR是通过外源性标记物的血浆/或尿清除率测定的,而湘雅方程的参照GFR是通过^{99m}Tc-DT-

表3 eGFR和mGFR间的一致性分析
Table 3 Concordance analysis between eGFR and mGFR

Equations	CCC (95%CI)	TDI (95%CI)	CP (95%CI)
Overall population ($n = 198$)			
2012CKD-EPI _{cr}	0.88 (0.84, 0.90)	27.50 (23.77, 31.29)	0.45 (0.41, 0.48)
2021CKD-EPI _{cr}	0.85 (0.81, 0.88)	30.90 (27.16, 34.63)	0.40 (0.37, 0.43)
Xiangya	0.79 (0.75, 0.83)	29.37 (26.85, 31.69)	0.42 (0.39, 0.45)
EKFC	0.90 (0.87, 0.92)	24.41 (20.57, 27.69)	0.50 (0.47, 0.53)
Female ($n = 96$)			
2012CKD-EPI _{cr}	0.86 (0.84, 0.88)	29.07 (23.85, 34.59)	0.42 (0.37, 0.47)
2021CKD-EPI _{cr}	0.84 (0.78, 0.89)	33.19 (27.67, 38.63)	0.36 (0.31, 0.41)
Xiangya	0.79 (0.73, 0.84)	29.62 (25.78, 33.13)	0.42 (0.37, 0.47)
EKFC	0.90 (0.86, 0.93)	24.10 (19.37, 28.99)	0.50 (0.45, 0.55)
Male ($n = 102$)			
2012CKD-EPI _{cr}	0.88 (0.86, 0.92)	26.04 (21.10, 31.32)	0.47 (0.42, 0.53)
2021CKD-EPI _{cr}	0.86 (0.80, 0.90)	28.69 (23.81, 33.97)	0.43 (0.38, 0.48)
Xiangya	0.79 (0.71, 0.83)	29.28 (25.91, 32.43)	0.42 (0.38, 0.46)
EKFC	0.89 (0.84, 0.92)	24.43 (19.32, 29.64)	0.50 (0.45, 0.55)
mGFR<60 mL/(min•1.73m ²) ($n = 103$)			
2012CKD-EPI _{cr}	0.71 (0.63, 0.77)	26.05 (20.38, 31.58)	0.47 (0.42, 0.53)
2021CKD-EPI _{cr}	0.66 (0.58, 0.73)	30.13 (24.11, 35.59)	0.40 (0.36, 0.44)
Xiangya	0.55 (0.46, 0.63)	30.68 (27.52, 33.40)	0.22 (0.17, 0.27)
EKFC	0.76 (0.68, 0.82)	22.23 (17.09, 27.27)	0.53 (0.48, 0.58)
mGFR≥60 mL/(min•1.73m ²) ($n = 95$)			
2012CKD-EPI _{cr}	0.61 (0.47, 0.72)	29.11 (24.30, 34.20)	0.42 (0.38, 0.46)
2021CKD-EPI _{cr}	0.55 (0.41, 0.67)	31.83 (26.66, 36.47)	0.39 (0.34, 0.44)
Xiangya	0.51 (0.39, 0.62)	27.89 (23.52, 32.05)	0.44 (0.39, 0.49)
EKFC	0.66 (0.52, 0.76)	26.31 (21.24, 31.22)	0.46 (0.41, 0.51)

eGFR: estimated glomerular filtration rate; mGFR: measured glomerular filtration rate; CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; EKFC: European kidney function consortium; cr: creatinine; CCC: concordance correlation coefficient; TDI: total deviation index; CP: coverage probability; CI: confidence intervals.

PA肾动态显像测定。考虑到^{99m}Tc-DTPA肾动态显像测定(Gates法)的GFR误差相对较大、准确度相对较低,所以这个方法并没有被建议用于eGFR方程的建模^[7, 26]。更需要强调的是, EKFC和CKD-EPI方程是对血Cr取截点的分段回归模型,而湘雅方程模型本质上是简单线性回归模型。在eGFR建模领域,分段回归模型是比简单线性回归更优的建模方法,而这也导致湘雅方程的预测性能比其他三个方程差。结合以上两点原因,从偏差的角度看,湘雅方程更容易在高GFR时低估GFR,在低GFR

时高估GFR;从准确度的角度看,湘雅方程在mGFR亚组上存在巨大的变异。和CKD-EPI方程相比, EKFC方程的预测性能更好。这可能是因为EKFC方程对年龄变量有取截点,另外, EKFC方程在数据处理时血Cr归一化的方法和CKD-EPI方程不同。

当前有大量研究在中国人群中验证2012CKD-EPI_{cr}方程的预测性能^[8-15]。在所有评估eGFR方程预测性能的指标中, P_{30} 是最为重要的一个指标。当前认为 $P_{30}>75\%$ 是eGFR方程可用于临

表4 eGFR方程的预测性能
Table 4 Predictive performance of eGFR equations

eGFR equations	Bias (95%CI)	Precision (95%CI)	P_{30} (95%CI)	RSME (95%CI)
Overall population ($n = 198$)				
EKFC	-0.99 (-2.53, 0.94)	14.64 (11.82, 17.35)	0.80 (0.73, 0.85)	14.68 (12.69, 17.35)
2012CKD-EPIcr	-3.21 (-6.25, -1.60) ³⁾	17.86 (14.36, 20.99) ³⁾	0.73 (0.66, 0.78) ²⁾	16.68 (14.75, 19.44) ³⁾
2021CKD-EPIcr	-7.38 (-9.44, -4.89) ³⁾	20.82 (17.44, 24.00) ³⁾	0.68 (0.61, 0.73) ³⁾	18.75 (16.85, 21.52) ³⁾
Xiangya	-9.41 (-10.99, -5.34) ²⁾	21.98 (18.24, 26.31) ³⁾	0.58 (0.49, 0.64) ³⁾	17.82 (16.42, 19.49) ³⁾
Female ($n = 96$)				
EKFC	-0.59 (-3.97, 1.82)	15.92 (11.81, 20.43)	0.79 (0.69, 0.85)	14.58 (11.93, 18.22)
2012CKD-EPIcr	-5.82 (-9.39, -2.21) ³⁾	19.09 (14.65, 24.86) ³⁾	0.71 (0.60, 0.79) ¹⁾	17.30 (14.66, 21.47) ³⁾
2021CKD-EPIcr	-9.64 (-13.42, -5.66) ³⁾	19.34 (13.63, 23.36) ³⁾	0.64 (0.52, 0.72) ³⁾	20.11 (17.02, 24.21) ³⁾
Xiangya	-8.20 (-11.26, -2.02) ³⁾	20.97 (16.72, 28.02) ³⁾	0.59 (0.48, 0.68) ³⁾	17.92 (15.78, 20.37) ³⁾
Male ($n = 102$)				
EKFC	-1.09 (-2.71, 1.32)	13.46 (9.62, 17.40)	0.80 (0.70, 0.86)	14.78 (12.16, 18.73)
2012CKD-EPIcr	-1.85 (-4.67, 0.06) ³⁾	16.74 (12.01, 21.35) ³⁾	0.75 (0.64, 0.81)	15.76 (13.13, 19.57) ³⁾
2021CKD-EPIcr	-5.15 (-8.26, -3.16) ³⁾	19.78 (13.94, 24.25) ³⁾	0.72 (0.62, 0.79) ¹⁾	17.37 (14.69, 21.11) ³⁾
Xiangya	-9.66 (-13.08, -5.90) ³⁾	22.75 (16.02, 29.49) ³⁾	0.56 (0.45, 0.65) ³⁾	17.72 (15.83, 20.22) ³⁾
mGFR \geq 60 mL/(min \cdot 1.73m 2) ($n = 95$)				
EKFC	0.06 (-2.68, 2.93)	17.89 (12.76, 22.97)	0.92 (0.83, 0.95)	15.91 (13.50, 19.98)
2012CKD-EPIcr	-4.51 (-9.32, -1.27) ³⁾	21.73 (17.27, 27.25) ³⁾	0.88 (0.79, 0.93)	17.61 (15.21, 21.31) ³⁾
2021CKD-EPIcr	-8.57 (-13.42, -5.32) ³⁾	22.07 (16.76, 26.34) ³⁾	0.83 (0.73, 0.88) ¹⁾	19.27 (16.72, 22.89) ³⁾
Xiangya	6.19 (2.56, 8.99) ³⁾	19.43 (15.04, 26.04) ³⁾	0.94 (0.85, 0.97)	16.89 (14.61, 19.72) ³⁾
mGFR<60 mL/(min \cdot 1.73m 2) ($n = 103$)				
EKFC	-1.76 (-3.73, 0.21)	12.48 (9.40, 17.32)	0.69 (0.58, 0.76)	13.46 (10.84, 17.79)
2012CKD-EPIcr	-2.43 (-5.58, -0.97) ³⁾	15.75 (10.23, 20.19) ³⁾	0.58 (0.48, 0.67) ²⁾	15.77 (12.83, 19.97) ³⁾
2021CKD-EPIcr	-5.04 (-9.34, -3.91) ³⁾	18.21 (12.09, 23.38) ³⁾	0.53 (0.42, 0.62) ³⁾	18.25 (15.17, 22.80) ³⁾
Xiangya	-15.46 (-17.49, -14.32) ³⁾	10.64 (8.05, 12.65) ³⁾	0.24 (0.16, 0.32) ³⁾	18.63 (17.09, 20.78) ³⁾

¹⁾ compared with EKFC equation, $P < 0.05$; ²⁾ compared with EKFC equation, $P < 0.01$; ³⁾ compared with EKFC equation, $P < 0.001$. 95%CI was calculated by bootstrap method (2 000 samples). eGFR: estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; EKFC: European kidney function consortium; cr: creatinine; P_{30} : percentage of estimates within 30% deviation of mGFR; RSME: root square mean error; CI: confidence intervals.

床诊断的基本条件。Li等^[8]以 ^{99m}Tc -DTPA肾动态显像为参照,在1 042名参与者中验证2012CKD-EPIcr方程, P_{30} 为66.1%。Yang等^[12]在632名CKD患者中验证eGFR方程,研究的mGFR为 ^{99m}Tc -DTPA肾动态显像,2012CKD-EPIcr方程的 P_{30} 为54.1%。在一个包含101名参与者的研究中,2012CKD-EPIcr方程的 P_{30} 为63.4%(双血浆法 ^{99m}Tc -DTPA)^[11]。其他几项中国人群研究中,2012CKD-EPIcr方程的 P_{30} 的范围为36.3%~

64.9%^[12-15]。总体上,本研究和前述研究结果均表明,2012CKD-EPIcr方程的 $P_{30} < 75%$,可能不能满足中国人群的临床诊断需求。在湘雅方程、EKFC和2012CKD-EPIcr方程外部验证的研究较少。Yue等^[10]在830名参与者中以 ^{99m}Tc -DTPA肾动态显像为参照,验证了2012CKD-EPIcr和湘雅方程,两个方程的 P_{30} 分别为62.3%和63.0%。和本研究不同的是,他们研究的湘雅方程的准确度比2012CKD-EPIcr更优。另外,本研究总体人群的 P_{30} 优于Yue

等研究对应的方程。这可能跟参照GFR的测定方法不同有关,本研究的参照GFR(碘海醇血浆清除)是比 ^{99m}Tc -DTPA肾动态显像更准确的GFR测定方法^[7,25]。Xia等^[14]在中国老年人中分别验证了2012CKD-EPI_{Cr}和EKFC方程,结果表明EKFC方程显著优于2012CKD-EPI_{Cr}方程。研究结果和本结果一致。但是,Xia等研究的 P_{30} 比本研究对应的 P_{30} 低(2012CKD-EPI_{Cr}: 64.9% vs. 73.0%; EKFC: 69.0% vs. 80.0%)。这种差异可能跟两项研究的研究人群的年龄分布不同有关。2021CKD-EPI_{Cr}方程可以减少黑人和非黑人之间变异性,促进种族平等,但在Levey教授团队的研究中,2021CKD-EPI_{Cr}方程的预测能力在非黑中弱于2012CKD-EPI_{Cr}方程^[16]。这个结果和本研究基本一致。但本研究的准确度比Levey教授研究对应的eGFR方程低,这主要可能跟验证人种不同有关。

本研究以碘海醇血浆清除率测定的GFR为参照,在中国人群中验证了2012CKD-EPI_{Cr}方程、

2021CKD-EPI_{Cr}方程、EKFC方程和湘雅方程。首先,2021CKD-EPI_{Cr}方程、EKFC方程和湘雅方程均是近期发布的方程,这些方程均缺乏在中国人群中的验证。其次,碘海醇血浆清除率是一个可信度高的GFR测定方法,研究结果可信度高。最后,本研究人群来自两个医学中心,研究人群特征较为丰富、研究结果较为有代表性。当然,本研究也有一定的局限性。第一、总体样本量较小,这会影响到研究结论的可靠程度。第二、受限于样本量,本研究未在老年人、糖尿病、高血压以及肥胖等亚组人群进行敏感性分析。

在本研究验证的4个eGFR方程中,EKFC方程全面超越2012CKD-EPI_{Cr}方程、2021CKD-EPI_{Cr}方程和湘雅方程,且EKFC方程的 $P_{30}>75\%$,可以满足临床的诊疗需求。所以推荐EKFC方程用于中国人群的GFR估算,但未来我们需要纳入更多的参与者去进一步证明这个结论。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [3] Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(5): 820-834.
- [4] Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(8): 837-846.
- [5] Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, et al. Strengths and limitations of estimated and measured GFR [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(12): 784.
- [6] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20-29.
- [7] Levey A S, Coresh J, Tighiouart H, et al. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1): 14.
- [8] Li DY, Yin WJ, Yi YH, et al. Development and validation of a more accurate estimating equation for glomerular filtration rate in a Chinese population [J]. *Kidney international*, 2019, 95(3): 636-646.
- [9] Hu J, Xu X, Zhang K, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease among serum creatinine-, cystatin-C- and creatinine-cystatin-C-based equations: A retrospective cross-sectional study [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505: 34-42.
- [10] Yue L, Pan B, Shi X, et al. Comparison between the Beta-2 Microglobulin-Based Equation and the CKD-EPI Equation for Estimating GFR in CKD Patients in China: ES-CKD Study [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(3): 204-214.
- [11] Feng J F, Qiu L, Zhang L, et al. Multicenter study of creatinine- and/or cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57240.
- [12] Yang M, Xu G, Ling L, et al. Performance of the creatinine and cystatin C-based equations for estimation of GFR in Chinese patients with chronic kidney dis-

- ease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(2): 236–246.
- [13] Yang M, Zou Y, Lu T, et al. Revised equations to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in China[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4): 553–564.
- [14] Xia F, Hao W, Liang J, et al. Applicability of Creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in elderly Chinese patients[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 481.
- [15] Zhou LY, Yin WJ, Zhao J, et al. A novel creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate in Chinese population with chronic kidney disease: implications for DOACs dosing in atrial fibrillation patients[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12615953.
- [16] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-Based equations to estimate GFR without race [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(19): 1737–1749.
- [17] Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis of pooled data [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(2): 183–191.
- [18] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南. 中国实用内科杂志[J]. 2017, 37(1): 28–34.
- [19] Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(1): 5–18.
- [20] Ng DK, Schwartz GJ, Jacobson LP, et al. Universal GFR determination based on two time points during plasma iohexol disappearance [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(4): 423–430.
- [21] Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1972, 30(3): 271–274.
- [22] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 [J]. *Nutrition*, 1989, 5(5): 303–311; discussion 312–303.
- [23] Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility [J]. *Biometrics*, 1989, 45(1): 255–268.
- [24] Lin L, Hedayat AS, Sinha B, et al. Statistical methods in assessing agreement [J]. *J Am Statist Assoc*, 2002, 97(457): 257–270.
- [25] Lin L, Hedayat AS, Wu W. A comparative model for continuous and categorical data [M]. New York: Springer New York, 2012: 111–137.
- [26] Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 411–424.

(编辑 余 菁)