

## 胱抑素 C 及其 eGFR 方程 在诊断肝硬化患者肾损害中的应用\*

杨渝伟<sup>1</sup>, 黄玉霞<sup>2</sup>, 陈小红<sup>1</sup>, 俸家富<sup>1</sup>

(1. 绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000; 2. 四川省骨科医院检验科, 成都 610041)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)及其估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)方程在肝硬化患者肾功能损害中的诊断价值。方法 随机抽取2012年8月~2014年12月间来绵阳市中心医院就诊的肝硬化患者465例,检测其血清肌酐(serum creatinine, SCr)和CysC水平,并采用适用于中国人群的方程计算其相应的eGFR,即eGFR<sub>SCr</sub>和eGFR<sub>CysC</sub>。继而用ROC曲线分析此四个标志物对肝硬化患者继发肾功能损害的诊断性能,并与SCr和CysC参考值上限(upper reference limit, UPL)及eGFR医学决定水平(medicine decide level, MDL)作为判断界点进行比较。结果 SCr(男/女), CysC, eGFR<sub>SCr</sub>和eGFR<sub>CysC</sub>对肝硬化患者肾功能损害的最佳判断线分别是76.8  $\mu\text{mol/L}$ (男), 62.6  $\mu\text{mol/L}$ (女), 1.24 mg/L, 109.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>和63.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; ROC曲线分析显示, CysC及其eGFR<sub>CysC</sub>的AUC均高于SCr及其eGFR<sub>SCr</sub>的AUC( $z=3.660\sim5.387, P<0.001$ );比较四者在最佳判断线和UPL/MDL两个判断界点间的诊断性能,在肝硬化及其Child-Pugh分级患者各组中,仅eGFR<sub>CysC</sub>的敏感度、误诊率和临床诊断一致性均相接近(除误诊率外,  $P>0.05$ )。结论 eGFR<sub>CysC</sub>对肝硬化患者继发肾功能损害的诊断性能优于CysC, SCr和eGFR<sub>SCr</sub>。但因其并非实测,故各实验室应建立自己的最佳判断线。临床医生应用eGFR评价受试者肾功能,而非局限于其分析物浓度。

**关键词:**肝硬化;肾功能损害;估计肾小球滤过率;胱抑素C;肌酐

中图分类号:R575.2;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)04-024-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.006

## Clinical Application of Cystatin C and It's eGFR Equation for Diagnosing Kidney Injure in Patients with Liver Cirrhosis

YANG Yu-wei<sup>1</sup>, HUANG Yu-xia<sup>2</sup>, CHEN Xiao-hong<sup>1</sup>, FENG Jia-fu<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China;  
2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the diagnostic efficiency of Cystatin C(CysC) and it's eGFR equation for diagnosis of kidney impairment in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 465 liver cirrhosis patients were enrolled in this study, which admitted to Mianyang Central Hospital between Aug. 2012 to Dec. 2014. Serum creatinine (SCr) and CysC level were determined, and to be used to calculate their corresponding estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the equations suitable for chinese patients, namely eGFR<sub>SCr</sub> and eGFR<sub>CysC</sub>. The performance of these four markers to diagnose kidney impairment in liver cirrhosis patients were analyzed by ROC curve method, and to compare with those when the upper reference limits (UPL) of SCr and CysC, and the medicine decide level (MDL) of eGFR, as a threshold. **Results** The optimal cut-off values of SCr (male or female), CysC, eGFR<sub>SCr</sub> and eGFR<sub>CysC</sub> for diagnosing kidney impairment in liver cirrhosis patients were 76.8  $\mu\text{mol/L}$  (male), 62.6  $\mu\text{mol/L}$  (female), 1.24 mg/L, 109.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and 63.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively. The AUC of both CysC and eGFR<sub>CysC</sub> were higher than SCr or eGFR<sub>SCr</sub> ( $z=3.660\sim5.387, P<0.001$ ). Comparing the performance of the four on the two thresholds of optimal cut-off value and UPL/MDL, only eGFR<sub>CysC</sub>, it was sensitivity, misdiagnosis rate and consistency were similar to each other (except misdiagnosis rate,  $P>0.05$ ), whether in patients with cirrhosis or various subgroups by Child-Pugh classifications. **Conclusion** eGFR<sub>CysC</sub> was a better marker than CysC, SCr and eGFR<sub>SCr</sub> for diagnosing secondary kidney impairment in patients with cirrhosis. Due to not measurements, each clinical laboratory should establish its own optimal cut-off values. Clinicians should assess renal function with eGFR rather than the concentration of an analytes.

**Keywords:** cirrhosis; kidney damage; estimated glomerular filtration rate; cystatin C; creatinine

\* 基金项目:四川省科技厅支撑计划(2009SZ0066),四川省卫生厅科学研究基金(020089),四川省卫计委科研课题(150175)。

作者简介:杨渝伟(1972—),男,大学本科,副主任技师,从事医学检验工作, Tel:13890158866, E-mail:yyw318@vip.163.com。

通讯作者:俸家富,男,主任技师,硕士,研究生导师, E-mail:jiafufeng@aliyun.com。

肝硬化患者常伴有功能性肾损害<sup>[1]</sup>,若能早期发现,临床上可通过药物治疗,使其逆转<sup>[2]</sup>。反之,这种功能性肾损害可持续和/或进行性改变,发展为肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)<sup>[3]</sup>和急性肾功衰(acute kidney failure, AKF)<sup>[4]</sup>,危及患者生命。由此可见,准确地早期诊断肝硬化患者继发肾功能损害极为重要。目前酶法血清肌酐(serum creatinine, SCr)检测因其方法学优点,已纳入改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南最新定义的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)<sup>[5]</sup>和慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)<sup>[6]</sup>诊断标准中,但其对肾功能损害的早期诊断性能极为有限,以此评价肝硬化患者肾功能损害状况,势必导致漏诊,使患者错失最佳治疗时间。近年的许多研究证明,血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)在诊断肾功能损害方面优于 SCr<sup>[7]</sup>;且肾病国际组织建议,实验室应报告估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<sup>[6]</sup>,临床医生也应该用 eGFR 来评价患者的肾功能<sup>[8]</sup>。因此,本文通过检测肝硬化患者血清 CysC 浓度,并通过基于 CysC 水平拟合的 eGFR 公式计算患者 GFR,进而与 SCr 水平及所拟合的 eGFR 公式相比较,以探讨 CysC 水平及其 eGFR 公式在肝硬化患者继发肾功能损害中的早期诊断价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2012 年 8 月~2014 年 12 月绵阳市中心医院收治的 465 例肝硬化患者,其中男性 330 例,女性 135 例,年龄 19~89 岁,平均年龄  $56.2 \pm 13.1$  岁。所有病例均符合 2012 年亚太肝病学会(APASL)肝纤维化指南的诊断标准<sup>[9]</sup>,其中乙肝后肝硬化 265 例,丙肝后肝硬化 41 例,酒精性肝硬化 33 例,病毒酒精混合性肝硬化 62 例,自身免疫性肝硬化 35 例,原因不明性肝硬化 29 例。入选病例均除外原发性肾脏疾病、糖尿病、心血管功能不全及肺功能不全,采血前 1 周内未使用血管活性药物或生长抑素类药物。其肾功能损害根据 KDIGO 2012 版《Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury》(急性肾损伤的临床实践指南)<sup>[5]</sup>或《Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease》(慢性肾脏病临床实践指南的评估和管理)<sup>[6]</sup>诊断。

1.2 试剂与仪器 SCr, CysC, 总胆红素(TBil)、清蛋白(Alb)的测定试剂盒均购自四川迈克生物科技股份有限公司,凝血酶原时间(PT)的测定试剂盒为 Siemens 公司产品。其检测仪器分别为 HITACHI LST008 型全自动生化分析仪和 Sys-

mex CS-5100 型凝血仪。

### 1.3 方法

1.3.1 样本采集:分别用 BD Vacutainer<sup>®</sup>血清管(含分离胶/促凝剂)和柠檬酸钠抗凝管,于清晨采集受试者空腹静脉血至刻度,分别约 5.0 ml 和 2.2 ml,充分混匀。30 min 后,3 000 r/min 离心 15 min,分离出血清(用于 CysC, SCr, TBil 和 Alb 测定)和血浆(用于 PT 测定)。

1.3.2 Child-Pugh 分级相关指标测定:TBil 采用钒酸盐氧化法,Alb 采用溴甲酚绿法,在 HITACHI LST008 型全自动生化分析仪上测定;PT 采用凝固法,在 Sysmex CS-5100 型凝血仪上测定。然后按照 Child-Pugh 分级标准,根据上述指标及患者肝性脑病、腹腔积液的严重程度计算总评分,据此将所有病例分成 3 组:Child A 组(202 例)、Child B 组(192 例)和 Child C 组(71 例)。

1.3.3 SCr 和 CysC 测定:CysC 采用颗粒增强透射比浊法,SCr 采用酶法,在 HITACHI LST008 型全自动生化分析仪上测定。本实验室调查统计:CysC 和 SCr(女/男)的参考值上限(upper reference limit, UPL)分别为 1.09 mg/L 和 71  $\mu$ mol/L(女)/97  $\mu$ mol/L(男)。

1.3.4 GFR 估算:用基于中国人群开发的 eGFR 方程来计算 GFR:

eGFR<sub>CysC</sub> 方程<sup>[10]</sup>由本课题组前期开发,eGFR<sub>SCr</sub> 方程采用适合中国人的改良 MDRD 方程(即 c-aGFR 方程)<sup>[11]</sup>。eGFR 的医学决定水平(medicine decide level, MDL)采用 KDIGO 推荐,为 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>。

$$eGFR_{CysC} = 78.64 \times CysC^{-0.964};$$

$$eGFR_{SCr} = c - aGFR = 175 \times SCr^{-1.234} \times Age^{-0.179} \times 0.79(\text{女性}).$$

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 和 MedCalc12.7 软件对数据进行统计学处理,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。受试者计量资料同时以和 M(min, max)表示。组间差异分析:正态分布的计量资料采用单因素方差分析,非正态分布的计量资料采用多个独立样本 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用列联表卡方检验。各检测指标在肝硬化患者继发肾功能损害中的诊断性能,采用 ROC 曲线分析,其曲线下面积(AUC)间的差异采用 Delong 非参数检验。Kappa 检验用于比较实验结果与临床诊断的一致性,用  $\kappa$  表示;两个  $\kappa$  间的差异用相关系数比较法分析。

## 2 结果

2.1 肝硬化患者实验室检测结果 465 例肝硬化患者 Child-Pugh 分级及实验室检测结果,见表 1。

表 1 肝硬化患者基本特征

项 目	All	Child A	Child B	Child C	$F/\chi^2$	P
n	465	202	192	71	—	—
男/女	330/135	133/69	143/49	54/17	4.618*	0.099
年龄(岁)	56.3±13.1 57(15,89)	55.8±13.1 56(23,89)	57.6±12.9 58(22,88)	53.8±13.7 56(19,84)	3.724	0.155
CysC(mg/L)	1.31±0.71 1.13(0.43,8.15)	1.20±0.54 1.05(0.55,4.08)	1.33±0.63 1.16(0.43,5.37)	1.59±1.14 1.28(0.63,8.15)	16.931	0.000
SCr(μmol/L)	80.2±55.0 67.3(35.9,689.4)	72.4±31.4 64.7(37.4,281.0)	80.7±44.6 68.8(37.2,392.5)	101.1±105.8 71.0(35.9,689.4)	5.538	0.063
eGFR <sub>CysC</sub> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70.1±22.9 69.9(10.4,177.4)	73.7±20.2 75.0(20.3,139.9)	69.0±24.4 67.9(15.6,177.4)	62.8±24.0 62.0(10.4,122.8)	16.931	0.000
eGFR <sub>SCr</sub> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	127.5±42.1 128.3(10.0,212.3)	130.9±37.1 130.9(24.1,211.1)	125.7±43.2 126.8(13.1,209.4)	122.4±51.5 127.0(10.0,202.3)	1.575	0.455
Alb(g/L)	32.7±6.8 32.8(16.2,51.9)	37.6±4.8 37.1(28.1,51.9)	30.0±5.8 29.7(16.2,50.9)	26.0±4.5 25.4(18.1,38.1)	175.919 <sup>#</sup>	0.000
TBil(μmol/L)	53.0±81.0 27.9(2.8,739.2)	21.5±8.4 20.5(6.3,48.9)	55.2±78.8 34.8(2.8,739.2)	136.7±127.7 97.4(7.4,736.6)	180.232	0.000
PT(s)	15.0±6.6 13.8(9.1,100.0)	12.8±2.2 12.6(9.1,17.4)	14.4±2.0 14.2(10.5,23.4)	22.7±14.0 19.4(9.5,100.0)	170.196	0.000

注：\* 列联表  $\chi^2$  检验，<sup>#</sup> 单因素方差分析，其余采用 Kruskal-Wallis 检验。

2.2 SCr, CysC 和 eGFR 对肝硬化患者肾功能损害的诊断性能 用 ROC 曲线分析 SCr, CysC, eGFR<sub>SCr</sub> 和 eGFR<sub>CysC</sub> 对肝硬化患者肾功能损害的诊断性能(见图 1 和表 2)。结果显示, SCr(男/女), CysC, eGFR<sub>SCr</sub> 和 eGFR<sub>CysC</sub> 判断肝硬化患者肾功能损害的最佳判断线分别是 76.8 μmol/L(男), 62.6 μmol/L(女), 1.24 mg/L, 109 和 63.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>。此时, 敏感度最高者是 CysC, 最低者是 eGFR<sub>SCr</sub>; 特异度最高者是 eGFR<sub>CysC</sub>, 最低者是 SCr。以 YI 观察其诊断有效性, CysC 与 eGFR<sub>CysC</sub> 一致, SCr 与 eGFR<sub>SCr</sub> 相近。进一步采用 Delong 非参数检验法比较三者的 ROC 曲线的 AUC(见表 3), 结果显示, 血清 CysC 及 eGFR<sub>CysC</sub> 之 AUC 明显高于 SCr 及 eGFR<sub>SCr</sub> ( $z = 3.660 \sim 5.387$ ,  $P < 0.05$ )。

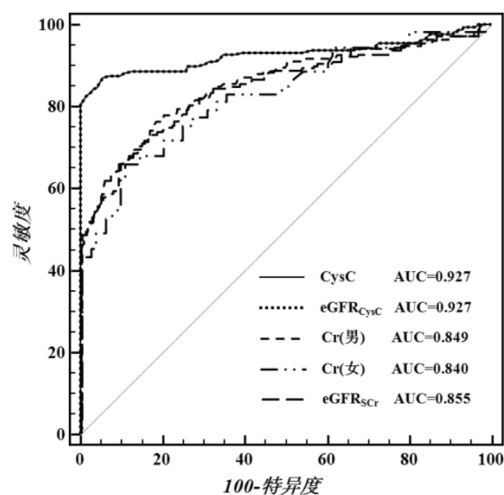


图 1 SCr, CysC 和 eGFR 诊断肝硬化患者肾功能损害的 ROC 曲线

表 2 CysC, SCr 和 eGFR 对肝硬化患者肾功能受损的诊断性能

项目	n	AUC	判断线	敏感度(%)	特异度(%)	YI*
CysC	465	0.927(0.900,0.949)	1.24(1.21,1.24)	87.6(81.8,92.0)	93.1(89.5,95.7)	0.815
eGFR <sub>CysC</sub>	465	0.927(0.900,0.949)	63.4(59.7,63.9)	87.0(81.1,91.6)	94.4(91.1,96.8)	0.815
eGFR <sub>SCr</sub>	465	0.855(0.820,0.886)	109.9(103.4,120.0)	66.7(59.2,73.6)	90.6(86.7,93.7)	0.573
SCr(男)	330	0.849(0.806,0.886)	76.8(70.0,81.9)	76.0(67.5,83.2)	81.0(74.9,86.1)	0.575
SCr(女)	135	0.840(0.767,0.898)	62.6(53.7,67.0)	67.3(52.9,79.7)	88.0(79.0,94.1)	0.565

注：\* YI, 即 Youdon Index,  $YI = Se + Sp - 1$ 。判断线单位: CysC(mg/L); SCr(μmol/L); eGFR<sub>CysC</sub> 和 eGFR<sub>SCr</sub>(ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

表 3 CysC, SCr 和 eGFR 的 AUC 分析

组间比较	All (n=465)			男性 (n=330)			女性 (n=135)		
	偏差	z	P	偏差	z	P	偏差	z	P
CysC vs eGFR <sub>CysC</sub>	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	1.000
CysC vs eGFR <sub>SCr</sub>	0.072	3.660	0.000	0.079	3.379	0.001	0.059	1.642	0.101
eGFR <sub>CysC</sub> vs eGFR <sub>SCr</sub>	0.072	3.660	0.000	0.079	3.379	0.001	0.059	1.642	0.101
CysC vs SCr	0.113	5.387	0.000	0.085	3.627	0.000	0.077	2.074	0.038
eGFR <sub>CysC</sub> vs SCr	0.113	5.387	0.000	0.085	3.627	0.000	0.077	2.074	0.038
eGFR <sub>SCr</sub> vs SCr	0.041	3.482	0.001	0.006	1.127	0.260	0.018	2.008	0.045

2.3 不同判断界点的诊断效能评价 分别以 UPL(SCr 和 CysC)/MDL(eGFR)和上述判断线为判断界点,评价四个检测指标诊断肝硬化患者肾功能损害的诊断性能,结果见表 4。

本组肝硬化患者及其各 Child-Pugh 分级中,当以 UPL/MDL 为诊断界值时:CysC 的敏感度最高,误诊率最大,且与 eGFR<sub>CysC</sub>,SCr 或 eGFR<sub>SCr</sub> 的差异均有统计学意义( $P<0.05$ );诊断结果与临床诊断的一致性方面,eGFR<sub>CysC</sub> 明显高于其它三者,而 eGFR<sub>SCr</sub> 明显低于其它三者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而 CysC 和 SCr 相近( $P>0.05$ )。

当以最佳判断线为诊断界值时:CysC 与 eGFR<sub>CysC</sub> 之间具有相近的敏感度、误诊率和  $\kappa$  值,差异

无统计学意义( $P>0.05$ );SCr 与 eGFR<sub>SCr</sub> 之间敏感度、误诊率和  $\kappa$  值亦相近,但在某些患者组中,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CysC 或 eGFR<sub>CysC</sub> 的敏感度和  $\kappa$  值均高于 SCr 或 eGFR<sub>SCr</sub>,差异有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。

横向比较四个检测指标的诊断性能时发现,在 UPL/MDL 与最佳判断线这两个判断界点间,四者误诊率的差异均有统计学意义( $P<0.05$ );四者诊断敏感度和  $\kappa$  值的差异,仅 eGFR<sub>CysC</sub> 无统计学意义( $P>0.05$ ),eGFR<sub>SCr</sub> 则相反( $P<0.05$ );CysC 仅诊断敏感度,SCr 仅  $\kappa$  值,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 4 不同判断界点下 SCr, CysC 和 eGFR 的诊断效能评价及比较

诊断性能指标	UPL/MDL *				判断线			
	All (n=465)	Child A (n=202)	Child B (n=192)	Child C (n=71)	All (n=465)	Child A (n=202)	Child B (n=192)	Child C (n=71)
敏感度 (%)								
SCr	43.5 <sup>▲</sup>	40.7 <sup>▲</sup>	41.9 <sup>▲</sup>	51.4 <sup>▲</sup>	73.4	68.5	74.4	78.4
eGFR <sub>SCr</sub>	21.5 <sup>▲</sup>	20.3 <sup>▲</sup>	20.9 <sup>▲</sup>	24.3 <sup>▲</sup>	66.7	68.5	66.3	64.9
CysC	91.0 <sup>▲</sup>	87.0 <sup>▲</sup>	90.7 <sup>▲</sup>	97.3 <sup>▲</sup>	87.6 <sup>Δ</sup>	81.5 <sup>Δ</sup>	88.4 <sup>Δ</sup>	94.6 <sup>Δ</sup>
eGFR <sub>CysC</sub>	80.2 <sup>▲</sup>	74.1 <sup>▲</sup>	82.6 <sup>▲</sup>	83.8 <sup>▲</sup>	87.0 <sup>Δ</sup>	81.5 <sup>Δ</sup>	87.2 <sup>Δ</sup>	94.6 <sup>Δ</sup>
误诊率 (%)								
SCr	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	17.0 <sup>▲</sup>	17.6	16.0 <sup>▲</sup>	17.6 <sup>▲</sup>
eGFR <sub>SCr</sub>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	9.4	11.5	8.5	2.9
CysC	31.3 <sup>▲</sup>	29.3 <sup>▲</sup>	30.2 <sup>▲</sup>	44.1 <sup>▲</sup>	6.9	5.4 <sup>Δ</sup>	8.5	8.8
eGFR <sub>CysC</sub>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	0.0 <sup>#</sup>	5.6 <sup>Δ</sup>	4.1 <sup>Δ</sup>	6.6	8.8
Kappa (κ)								
SCr	0.488	0.502	0.443	0.503	0.465 <sup>▲</sup>	0.484	0.587	0.606
eGFR <sub>SCr</sub>	0.253 <sup>▲</sup>	0.273 <sup>▲</sup>	0.226 <sup>▲</sup>	0.235 <sup>▲</sup>	0.588	0.555	0.591	0.611
CysC	0.553 <sup>#</sup>	0.479 <sup>#</sup>	0.590 <sup>#</sup>	0.541 <sup>#</sup>	0.808 <sup>Δ</sup>	0.770 <sup>Δ</sup>	0.800 <sup>Δ</sup>	0.859 <sup>Δ</sup>
eGFR <sub>CysC</sub>	0.834 <sup>▲</sup>	0.807 <sup>▲</sup>	0.839 <sup>▲</sup>	0.832 <sup>▲</sup>	0.821 <sup>Δ</sup>	0.793 <sup>Δ</sup>	0.810 <sup>Δ</sup>	0.859 <sup>Δ</sup>

注: \* UPL 即参考值上限;SCr=71/97 μmol/L(女/男),CysC=1.09 mg/L;MDL 即医学决定水平:eGFR=60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>。▲与其它三个检测指标比较, $P<0.05$ ;Δ CysC/eGFR<sub>CysC</sub> vs. SCr/eGFR<sub>SCr</sub>, $P<0.05$ 。# 不同判断界点间比较(UPL/MDL vs. 判断线), $P<0.05$ 。

3 讨论 肝硬化患者由于免疫功能损伤或全身血流动力学改变,常通过多种途径引起肾功能受损,

严重者还可导致 HRS<sup>[12]</sup>。因此,准确评价肝硬化患者的肾功能状况,对维护其肾功能状况良好及延

缓疾病进程至关重要<sup>[13]</sup>。目前,国际组织仍然推荐使用 SCr 作为 HRS<sup>[11]</sup>, AKI<sup>[5]</sup> 和 CKD<sup>[6]</sup> 的实验室诊断指标,因此临床医生习惯用 SCr 水平来反映肝硬化患者的肾脏功能。但是,从本实验结果来看,SCr 诊断肝硬化患者肾功能损害的最佳判断线,明显低于本实验室建立的 UPL,说明在肝硬化患者 SCr 发生改变之前,肾功能受损早已发生,因此 SCr 不能对肝硬化患者肾功能受损作出早期诊断。此外,除了肌酐的稳定性受多种因素影响外,方法学的改变可能也是造成结果差异的重要原因。目前临床实验室为了避免 Jaff's 法中黄色苦味酸及其所生成的橘红色产物对仪器管路污染而导致结果互染,多采用酶法检测 SCr<sup>[14]</sup>,然而国际上绝大多数诊疗指南中,SCr 结果均以 Jaff's 法测定所得。检测方法的不同,势必导致检测结果的差异。因此,临床医生在应用 SCr 评价肾功能状况时,须关注不同检测方法对结果的影响。

KDIGO 指南要求临床实验室将 eGFR 与 SCr 一起报告<sup>[6]</sup>。但是,由于计算 eGFR<sub>SCr</sub> 需要受试者的年龄和性别等相关信息,加之 SCr 的检测方法发生了改变,因此绝大多数临床实验室并没有报告 eGFR<sub>SCr</sub>,临床医生也已经习惯以 SCr 的 UPL 作为预示肾功能损害的诊断界点。本研究结果显示,当以 UPL 为诊断界点时,各 Child-Pugh 分级患者 SCr 的诊断敏感度低至 40.7%~51.4%,若采用 c-aGFR 公式计算得到的 eGFR<sub>SCr</sub> 结果进行判断,还会进一步降低对肾功能损害的诊断性能;若选择最佳判断线为诊断界点时,SCr/eGFR<sub>SCr</sub> 的诊断敏感度、误诊率和临床诊断一致性均低于 CysC/eGFR<sub>CysC</sub> ( $P < 0.05$ ),且 eGFR<sub>SCr</sub> 最佳判断线达 109.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>。但是,任何实验室和任何临床医生都不会无端将 eGFR 的判断线移升至约 110 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 水平。可见,以 SCr 或 eGFR<sub>SCr</sub> 来诊断肾功能损伤,漏诊在所难免。因此,对肾功能的实验室评价,仅检测 SCr 并计算 eGFR<sub>SCr</sub> 是不够的,应同时观察血清 CysC 水平。这也是 KDIGO 指南之要求,尤其是 eGFR<sub>SCr</sub> 处于 45~59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 之间时<sup>[6]</sup>。

近年来,全球的肾病专家和临床实验室专家都在探索血清 CysC 水平与肝硬化患者继发肾功能损害的关系<sup>[15]</sup>,尤其是对 SCr 浓度正常的肝硬化患者<sup>[16]</sup>。这些研究的结果表明:CysC 在一定程度上可能是一个比 SCr 更敏感的肝硬化患者肾脏损害的评估指标。然而本组病例实验结果显示,CysC 诊断肝硬化患者肾功能损害的最佳判断线为 1.24 mg/L (相应 eGFR<sub>CysC</sub> = 63.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>),高于 UPL 1.09 mg/L (相应 eGFR<sub>CysC</sub> = 72.4

ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。因此,若以 UPL 为诊断界点,将高估肾损害患者人数,致使误诊率增加。此外,以 CysC 最佳判断线计算的 eGFR<sub>CysC</sub>,与 KDIGO 推荐的 MDL 略有差异。这是因为 eGFR 始终与实测 GFR 有一定误差存在,尽管这种差异无统计学意义<sup>[17]</sup>。该研究结果说明,当以 eGFR 作为肾病诊断指标及疾病严重程度分层时,不能完全借助 KDIGO 指南之标准,应依所在实验室之检测方法建立相应的诊断界值。

当然,GFR 的“金标准”是外源性肾功能标志物的清除率测定,如菊糖、碘海醇、<sup>99m</sup>Tc-DTPA,<sup>51</sup>Cr-EDTA 和 <sup>125</sup>I-碘肽等<sup>[18]</sup>。但是,由于创伤、操作繁琐和/或放射性污染等缺点,这些方法难以用于临床常规开展。因此,eGFR 被 KDIGO 推荐用于替代 GFR,用以常规评估肾脏滤过功能。最近的一些研究也表明,基于血清 CysC 水平的 eGFR 方程能够较准确地估算肝硬化患者 GFR<sup>[19]</sup>,适用于其肾功能评价<sup>[20]</sup> 和预后评估<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,血清 CysC 及其 eGFR<sub>CysC</sub> 对肝硬化患者肾功能损伤的诊断性能优于 SCr 及其 eGFR<sub>SCr</sub>。其中,eGFR<sub>CysC</sub> 的诊断性能最好,其最佳判断线 63.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,与 KDIGO 定义的独立诊断界值(60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 差异很小,且其诊断敏感度和  $\kappa$  值在这两个诊断界值间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),是适用于肝硬化患者继发肾功能损害的较理想的评价指标。两诊断界值间的差异,原因在于 eGFR 并非实测,而是源于 SCr 和/或 CysC 测定以及受试者其他信息指标计算得来的,其结果会不可避免地受到与各指标有关因素的影响。因此,用 eGFR 判断受试者肾功能受损或作 CKD 分级时,各实验室最好建立自己的判断线,以便更加准确地对肾功能损伤进行评价。

尽管 CysC 及其 eGFR<sub>CysC</sub> 方程对诊断肾功能受损的诊断性能优于 SCr 及其 eGFR<sub>SCr</sub> 方程<sup>[22]</sup>,但在 GFR 轻度降低 ( $GFR > 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 的肝硬化患者中,仍然存在一定程度的漏诊和/或误诊。若按 UPL 进行判断,虽然 CysC 在肝硬化及 Child-Pugh 分级患者中诊断敏感度较 eGFR<sub>CysC</sub> 高,但误诊率较 eGFR<sub>CysC</sub> 大,临床诊断一致性较 eGFR<sub>CysC</sub> 差,可见国际肾病组织推荐用 eGFR 来评价受试者肾功能不无道理。因此,对于肾功能的实验室评价,实验室与临床医生均应着重于 eGFR 而非局限于其分析物浓度。但因其并非实测,除各实验室应建立自己的最佳判断线外,临床医生在用 eGFR 值判断受试者肾功能损伤时,应充分考虑到方法学差异以及实验误差可能导致对结果的影响。

需要指出的是,慢性肾病流行病学调查组

(CKD-EPI)2012年推荐了CysC和SCr计算eGFR的联合等式,该等式基于西方人群开发,不适用于中国人群。在我们过去的研究中<sup>[10]</sup>,在eGFR<sub>CysC</sub>方程中加入SCr参数后并不能改善实验结果对CKD的诊断性能,所以本文基于简略原则,仅保留了CysC单一指标公式。

#### 参考文献:

- [1] Li X, Wang XK, Chen B, et al. Computational hemodynamics of portal vein hypertension in hepatic cirrhosis patients[J]. Biomed Mater Eng, 2015, 26(Suppl 1): S233-S243.
- [2] Rognant N, Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2533-2541.
- [3] Risør LM, Bendtsen F, Møller S. Immunologic, hemodynamic, and adrenal incompetence in cirrhosis: impact on renal dysfunction[J]. Hepatol Int, 2015, 9(1): 17-27.
- [4] Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes[J]. Liver Int, 2014, 34(8): 1153-1163.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(1): 1-138.
- [6] KDOQI 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): 1-150.
- [7] Beben T, Rifkin DE. GFR Estimating equations and liver disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(5): 337-342.
- [8] Adebisi SA. Routine reporting of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in african laboratories and the need for its increased utilisation in clinical practice[J]. Niger Postgrad Med J, 2013, 20(1): 57-62.
- [9] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012 [J]. Hepatology, 2013, 53(1): 1-27.
- [10] Feng JF, 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.
- [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] Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: a prospective cohort study[J]. Int J Nephrol, 2015(2015): 108139.
- [13] Belcher JM. Acute kidney injury in liver disease: role of biomarkers[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(5): 368-375.
- [14] Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, et al. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon jaffe techniques [J]. BMC Nephrol, 2012, 13(10): 133.
- [15] Culafic D, Štulic M, Obrenovi R, et al. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6573-6579.
- [16] Kim DJ, Kang HS, Choi HS, et al. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels[J]. Korean J Hepatol, 2011, 17(2): 130-138.
- [17] Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014, 23(3): 258-266.
- [18] Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of estimating GFR-different equations including CKD-EPI [J]. Clin Biochem Rev, 2011, 32(2): 75-79.
- [19] Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR, et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis [J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1532-1542.
- [20] Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, et al. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) values as predictor of renal insufficiency in advanced stages of liver diseases with different etiology[J]. Med Arh, 2014, 68(3): 159-162.
- [21] Uguen T, Jezequel C, Ropert M, et al. Pretransplant renal function according to CKD-EPI cystatin C equation is a prognostic factor of death after liver transplantation[J]. Liver Int, 2016, 36(4): 547-554.
- [22] Cholongitas E, Arsos G, Goulis J, et al. Glomerular filtration rate is an independent factor of mortality in patients with decompensated cirrhosis[J]. Hepatol Res, 2014, 44(10): E145-E155.
- [23] 张志明, 张蓬杰. 血肌酐、胱抑素 C、简化 MDRD 和 LeBricon 公式在评估肾移植术后肾功能中的作用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 97-99, 103.
- Zhang ZM, Zhang PJ. Role of serum creatinine, cystatin C, abbreviated MDRD and le bricon formula in the evaluation of renal function after renal transplantation[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 97-99, 103.