

慢性肾脏病筛查方法研究进展

宋雅珊 廖蕴华 黄 莉

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 在全球范围有流行趋势,是世界范围的医疗和公共卫生问题。据美国和荷兰的统计资料,慢性肾脏病在普通人群中发病率为 6.5% ~ 10.0%。我国尚无全国性调查资料,但是据北京大学第一医院最近在北京市石景山区完成的 40 岁以上人群调查,慢性肾脏病发病率为 9.4%^[1]。所以现在许多权威学者认为“慢性肾脏病已开始呈现流行特点”^[2,3],它已成为当今世界一个必须高度重视的卫生问题^[1-3]。若未能对慢性肾脏病进行有效治疗,它们最终都将进入到终末期肾脏病 (end stage renal disease)。欲有效延缓慢性肾脏病患者肾损害进展,减少心脑血管并发症发生,早期诊断及早期治疗是关键^[4]。

慢性肾脏病患者在出现明显的临床症状之前,往往已经历了较长的无症状阶段。例如仅当肾小球滤过率 (GFR) 降至 60ml/min 以下时患者才会出现贫血^[5]。若非通过筛查,难以发现相对早期的 CKD 患者。国外的研究提示在一般人群中进行筛查,所诊断 CKD 患者中的 58.7% ~ 89.7% 是由筛查发现的^[6,7],这也证明了筛查的必要性及有效性。筛查发现慢性肾脏病主要通过相关实验室检查。由于筛查的对象为一定范围的人群,数量较大,故在确定慢性肾脏病筛查方法时,应该既要能够反映慢性肾脏病的患病情况,又要简单易行、价格低廉。在慢性肾脏病的流行病学研究中,所报道的患病率差别较大^[8],除与人种、社会环境等因素有关外,检测手段也可能有影响,故选择合适的筛查方法是重要的。目前常用的慢性肾脏病筛查方法如下。

一、尿常规及尿沉渣:

美国第 3 次全国健康与营养调查 (NHANES III) 研究、美国肾脏早期评价计划 (KEEP2.0) 等国外的几个流行病学研究中并未将尿沉渣的相关检查纳入筛查方案^[6,9,10]。但由于在我国 ESRD 的疾病谱与发达国家有所不同,首位病因依然为肾小球肾炎^[11]。如部分以镜下血尿为主要临床表现的 IgA 肾病患者

(在亚太地区、中国, IgA 肾病是原发性肾小球疾病最常见的类型,也是肾小球源性血尿最常见原因),若无尿沉渣的检查可能会漏诊这部分患者,故我国的慢性肾脏病流行病学研究应采取方法:所有参加者均留取晨尿应用试纸法检测尿常规,隐血 $\geq 1+$ 和 (或) 白细胞 $\geq 1+$ 者认为阳性。阳性者在 3 个月后再应用试纸法复查尿常规,并进行离心后尿沉渣显微镜检查。以在光学显微镜下 400 倍视野中红细胞 > 3 个/HP 定义为镜下血尿;每高倍视野白细胞 > 5 /HP 个定义为白细胞尿^[2]。用试纸法检测尿常规做过筛实验,阳性者在 3 个月后再应用试纸法复查尿常规,并进行离心后尿沉渣显微镜检查,不仅可以大大减轻工作量,避免将宝贵的时间和精力浪费在大多数正常标本上,认真做好镜下复检工作,不遗漏或误判异常标本,而且可以避免因试纸假阳性或假阴性造成误诊或漏诊。

二、尿清蛋白:

尿清蛋白是反映肾小球疾病和损伤的一个灵敏的指标,尤其是微量清蛋白尿。微量清蛋白尿和显性清蛋白尿,总称为清蛋白尿。K/DOQI 指南将微量清蛋白尿定义为 24h 尿清蛋白 30 ~ 300mg/d,随机尿清蛋白/肌酐比值在 30 ~ 300mg/g;将清蛋白尿定义为 24h 尿清蛋白 > 300 mg/d,随机尿清蛋白/肌酐比值 > 300 mg/g。关于蛋白尿的评价, K/DOQI 建议在对成人进行慢性肾脏病危险性的筛查时,应用清蛋白特异性试纸条或清蛋白-肌酐比值 (ACR) 检测尿标本中的清蛋白。常用尿清蛋白的检测方法如下:

1. 尿清蛋白试纸法:尿清蛋白特异性试纸条可用于发现微量清蛋白尿,可对慢性肾脏病进行初步的评估。常用的尿清蛋白简易试纸半定量方法有: Micral-Test、Clinitek Strips 等。Micral-Test 试纸测定尿清蛋白的原理:按清蛋白免疫检测方法进行。尿液标本通过纱布层渗入绒层,尿液中的清蛋白与绒层中能与清蛋白特异性结合的可溶性黄金标记抗体特异性结合。剩余的抗体与捕获层里固定的清蛋白 (不同于

人类尿液的清蛋白)结合而被留住,只有与尿中清蛋白结合的抗体才可以通过捕获层到达检测垫并使之变红,产生的颜色反应与尿液中清蛋白含量直接相关,当结果 $\geq 30\text{mg/L}$,可定为阳性。采用试纸法测定尿清蛋白,可随时进行检测,即刻获取结果,因此具有操作简单、方便、快捷、费用低廉等优点,是一种较好的筛查方法。香港的 SHARE 计划使用的是尿试纸条法进行蛋白尿的筛查。但因其为半定量的检查与定量的检查相比准确性低,易引起假阳性或假阴性。如出现假阴性的结果会使部分早期慢性肾脏病患者被漏诊,可能延误慢性肾脏病的早期治疗,故必要时应行尿清蛋白定量检查。

2. 24h 尿清蛋白定量:测定尿清蛋白最理想的方法是留取 24h 尿标本,测 24h 尿清蛋白总量,24h 尿清蛋白排出率是公认的诊断清蛋白尿的“金标准”,但因留取困难,在实际应用上受到限制。目前 24h 尿清蛋白排泄总量在 $30 \sim 300\text{mg}/24\text{h}$ 之间定义为微量清蛋白尿。24h 尿清蛋白排泄总量 $> 300\text{mg}/24\text{h}$,为显性清蛋白尿。但是该法存在繁琐、容易出错的缺点,如留尿时间不正确,大便时造成尿液丢失、膀胱排空不完全等均可导致实际的尿量偏多或偏少,误差可达到 $15\% \sim 30\%$ 。而且也不能排除体力活动对 24h 尿清蛋白定量的影响,还需使用防腐剂,因而不是门诊病人及大规模人群筛查的首选方法。

3. 过夜晨尿标本清蛋白/肌酐比值(ACR):尿微量清蛋白浓度随机体对尿液的浓缩稀释作用变动而变化,尿流量受精神、神经调节及饮食因素影响,一次随机尿留取因尿流量影响波动很大,晨尿微量清蛋白相对日间尿稳定,故有人建议一次性留取早晨起床后第 1 次尿液来检测尿清蛋白浓度,同时需测量尿肌酐的浓度,计算尿清蛋白/尿肌酐比值(ACR),可校正尿液稀释或浓缩所导致的尿清蛋白浓度的误差,其结果不受体力活动及液体摄入量的影响,与 24h 尿标本尿清蛋白排出率相关性为 90% ,常用来大样本人群筛查清蛋白尿。过夜晨尿标本清蛋白/肌酐比值(ACR)在 $30 \sim 300\text{mg/g}$ 之间则称为微量清蛋白尿。过夜晨尿标本清蛋白/肌酐比值(ACR) $> 300\text{mg/g}$,为显性清蛋白尿。北京地区的调查选择了该法^[2]。挪威的 HUNT(The Nord - Trondelag Health Study)计划,更是采用收集 3 次晨尿标本测定尿标本清蛋白/肌酐比值,再计算平均值的方法,结果更准确。

4. 随机尿标本清蛋白/肌酐比值(ACR):由于尿流量受精神神经调节及饮食因素影响,一次随机尿留

取因尿流量影响波动也很大,但因每日肌酐排除量相对恒定,故若经肌酐矫正后尿清蛋白结果可避免尿量变化的影响。近来研究证明,24h 尿清蛋白排出量与随机尿标本中清蛋白/肌酐比值(ACR)密切相关,可从一次尿标本检测中大体估计 24h 尿清蛋白排出量。故目前临床上很多关于尿清蛋白的研究均使用尿清蛋白/肌酐比值(ACR)来代替 24h 尿清蛋白排出率。当随机尿标本的清蛋白/肌酐比值在 $30 \sim 300\text{mg/g}$ 之间则称为微量清蛋白尿。随机尿清蛋白/肌酐比值 $> 300\text{mg/g}$,为显性清蛋白尿。随机尿标本清蛋白/肌酐比值测定是一种灵敏、简便、快速的测定方法,易于在常规实验室中广泛应用,对早期肾损害的诊断远远优于尿清蛋白常规定性或半定量试验,而且该方法与留取过夜晨尿标本方法比较,因可随机留取,故留取标本更方便,人群依从性更好,适用于门诊病人和大规模人群的筛查。有研究认为,随意尿微量清蛋白的出现早于晨尿微量清蛋白,对肾损伤的早期诊断,随意尿微量清蛋白更优于晨尿微量清蛋白。

三、肾功能:

肾小球滤过率精确地反映了肾脏滤过功能,在各种类型的肾脏疾病中,总是先有肾小球滤过率的下降,然后出现肾衰竭。肾小球滤过率的变化趋势不仅是判断肾衰竭发生时间的强预测因素,也是慢性肾脏病发生并发症的强预测因素。慢性肾脏病的定义和分期是依靠对肾小球滤过率(GFR)的评估。菊粉清除率是检测肾小球滤过率的金标准,但是检测操作繁琐,临床已不使用。放射性核素肾小球滤过率测定也可以准确地反映肾小球滤过率,但价格较贵,不适宜临床普查和反复测定,也不宜用于妊娠和哺乳期的妇女。近年来国外研究报道非放射性的碘造影剂碘海醇清除率,其准确性与同位素无异是目前较为理想的方法,但价格较贵且需准确留取尿液,不适宜临床普查。其他可反映早期肾损伤的标记如 β_2 微球蛋白、尿 NAG、Cystatin C 等,由于相对价格昂贵,一般很少用于大规模的筛查。目前临床上常用血清肌酐水平、24h 尿内生肌酐清除率、应用 MDRD 公式或 Cockcroft - Gault 方程评估肾功能,用于筛查。

1. 血清肌酐(Scr):血清肌酐水平是由肌酐的产生量、肾外组织肌酐清除量以及肾脏对肌酐的滤过和分泌量所决定,肌酐的产生又主要受肌肉质量(性别、年龄、种族)、营养状况,甚至饮食中肉类摄入量的影响。血肌酐检测虽简便易行,但其受性别、年龄、肌肉含量等因素的影响,不能真实反映肾小球滤过率

的下降,特别是在肾损伤早期。另外,患严重肾脏病的病人,肌酐排泄量的 2/3 是通过肾外组织完成,如小肠中细菌对肌酐的降解,这时尿肌酐减少,倘若单独使用血肌酐,会过高地估计 GFR 水平。在老年患者中,因其肌肉总量的减少和肾小球及肾小管功能的老化衰退,可影响血清肌酐值,造成临床对患者肾小球滤过功能评价的偏差。故血清肌酐水平不能直接反映肾功能的实际情况。

2. 24h 尿内生肌酐清除率:是最常用的检测方法,但有较多因素影响内生肌酐的产生,加之有很少量的肌酐可以从肾小管和肾外排泄,因此其准确性受到质疑。另外,对于老年患者,其肌肉总量的减少和肾小球及肾小管功能的老化衰退,可影响内生肌酐清除率值,造成临床对患者肾小球滤过功能评价的偏差。该方法需收集 24h 的尿量,方法稍繁琐,而且采集尿标本和定量的误差常常会影响检测结果。故 24h 尿内生肌酐清除率不宜用于大规模的筛查。

3. MDRD 方程评估肾小球滤过率(GFR):1999 年美国 MDRD(Modification of diet in renal disease)研究工作组基于 1070 例西方 CKD 患者的基线数据资料,以¹²⁵I 标价的碘酞酸盐肾脏清除率为 GFR 参考值,开发了一系列 GFR 评估方程(MDRD 方程)。简化 MDRD 方程仅包括性别、年龄、肌酐、种族 4 个变量,已被美国 CKD 及透析临床实际(K/DOQI)指南推荐,广泛应用于西方人群的 GFR 评估。人种是影响 MDRD 方程准确性的重要因素,该方程的研究不包括黄种人。而且有研究表明简化的 MDRD 方程不适合亚裔人群,应用于中国人时,对于 CKD4~5 期的患者 MDRD 公式会高估 GFR,而对于 CKD 1 期的患者则会低估。但全国 eGFR 课题协作组研究表明:基于我国 CKD 人群特点改良的简化 MDRD 方程与改良前方程相比,表现了明显的优势,可以替代改良前 MDRD 方程应用于我国 CKD 患者的 GFR 估计。而且该方法仅需测血肌酐的值,简单易行,可适用于 CDK 的筛查。

4. Cockcroft 公式评估肾小球滤过率(GFR):Cockcroft - Gault 方程由 Cockcroft DW 和 Gault MH 两位学者在 1976 年提出的,他们认为肌酐清除率与年龄、性别、体重相关。Cockcroft - Gault 方程 $GFR = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) \times (0.85 \text{ 女性})] / (72 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dl}))$ 。我国的黎曼等及杨继红等研究表明,Cockcroft - Gault 方程能反映中国人群的肾功能,且利用 Cockcroft - Gault 方程估算肾功能十分

简便。但国内左力等研究发现,CG 公式在 CKD1、CKD2 期过低估计 GFR,在 CKD4、CKD5 期则过高估计 GFR。但目前,在国内尚无标准公式和无检测条件下,CG 公式仍不失为评估 GFR 简单有效的指标,可用于简单易行的大规模筛查。

基于慢性肾脏病病人给全球卫生资源带来的庞大负担,许多发达国家正积极开展慢性肾脏病的筛查和预防。我国在慢性肾脏病的流行病学研究领域尚处于十分落后的位置。只有尽快寻找到合适我国慢性肾脏病的筛查项目,尽快开展我国对于慢性肾脏病的筛查工作,采取积极的预防措施,才能做到延缓慢性肾脏病的进展,防止终末期肾脏病的发生,改善肾脏病患者的预后,造福人类。

参考文献

- 1 张路霞,左力,徐国宾,等.北京市石景山地区中老年人中慢性肾脏病的流行病学研究.中华肾脏病杂志,2006,22(2):67-71
- 2 Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. Kidney Int, 2004, 66:1310-1314
- 3 张路霞,王海燕.肾脏病学的新创意:“肾脏疾病:改善全球预后”(KIDIGO).中华肾脏病杂志,2005,21:757-760
- 4 谌贻璞,王海燕.迎接“世界肾脏日”:重视慢性肾脏病的早期诊断与防治.中华肾脏病杂志,86:649-650
- 5 Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC, et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol, 2002, 13: 504-510
- 6 Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. Kidney Int, 2002, 61:2165-2175
- 7 Ramirez SP, Meekellian W, Port FK, et al. Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast Asian population. J Am Soc Nephrol, 2002, 13:1907-1917
- 8 Anonymous. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis, 2002, 39 Suppl 2:1-266
- 9 Corresh J, Astor BC, Green T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis, 2003, 41:1-12
- 10 Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community setting: the kidney early evaluation program (KEEP). Am J Kidney Dis, 2003, 42:22-35
- 11 中华医学会肾脏病分会透析移植登记工作组.1999 年度全国透析移植登记报告.中华肾脏病杂志,2001,17:77-28

(收稿:2007-10-17)