

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.016

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0079-04

## 血清标志物方程估算血液透析患者残肾功能及其临床应用价值

刘进<sup>1</sup>, 侯静<sup>1</sup>, 张帆<sup>1</sup>, 陈昕<sup>1</sup>, 王玉洁<sup>1</sup>, 秦建华<sup>1</sup>, 钟华<sup>2</sup>

(1. 西南医科大学附属医院 肾内科, 四川 泸州 646000; 2. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

**摘要: 目的** 探讨使用血清  $\beta$ -微量蛋白 ( $\beta$ -TP) 和  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -M) 预测方程估算血液透析 (HD) 患者的残肾功能, 检出其残尿素清除率 (KRU) 值  $>2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者。**方法** 用新 KRU 方程和尿常规方法估算 42 例 HD 的终末期肾病新患者残肾功能。**结果** KRU 常规方法测量值和方程估算值之间的中位数偏离为  $0.30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。用 KRU 估算值  $>2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  作为截断值检出实测 KRU 值  $>2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  患者的受者工作特征曲线 (ROC) 下面积为 0.91, 其敏感性为 71%、特异性为 96%。**结论** 无需采集尿液, 该方程即可检出 KRU 值  $>2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的 HD 患者。

**关键词:** 血液透析;  $\beta_2$ -微球蛋白;  $\beta$ -微量蛋白; 残肾功能

**中图分类号:** R692

**文献标识码:** A

## Clinical application of serum markers for estimation of residual kidney function in hemodialysis patients

Jin Liu<sup>1</sup>, Jing Hou<sup>1</sup>, Fan Zhang<sup>1</sup>, Xin Chen<sup>1</sup>, Yu-jie Wang<sup>1</sup>, Jian-hua Qin<sup>1</sup>, Hua Zhong<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To investigate novel predictive equations based on  $\beta$ -trace protein ( $\beta$ -TP) and  $\beta_2$  Microglobulin ( $\beta_2$ -M) for estimation of residual kidney function in hemodialysis (HD) patients. **Methods** Novel KRU equations and conventional method were performed in 42 HD patients with end-stage renal disease. **Results** Median bias of KRU between conventional method and novel equation was  $0.30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ . With cut-off estimated  $\text{KRU} > 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , area under receiving operator characteristic curve for identifying patient was 0.91; sensitivity was 71% and specificity was 96%. **Conclusions**  $\beta$ -TP and  $\beta_2$ -M based novel equation may be a promising tool to identify HD patients with  $\text{KRU} > 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  without urine collection.

**Keyword:** hemodialysis;  $\beta_2$ -microglobulin;  $\beta$ -trace protein; residual kidney function

血液透析 (hemodialysis, HD) 的多数患者都有不同程度的残肾功能 (residual kidney function, RKF)<sup>[1]</sup>, 其通常用残肾尿素清除率 (residual kidney urea clearance, KRU)、残肾肌酐清除率或残肾尿素及肌酐清除率的均值表示<sup>[2]</sup>。取平均值与肾小管重

吸收和分泌有关, 因单尿素清除率会使肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 低估, 而单用肌酐清除率会使 GFR 高估, 临床常用两者均值表示 RKF。RKF 检测极为重要, 因其与 HD 患者的生存和生活质量改善密切相关。其测量方法多<sup>[3]</sup>, 但不能用测量非

收稿日期: 2018-05-24

HD 患者的肾功能方法来定量 RKF, 因 HD 患者多有合并症干扰, 且 RKF 水平很低<sup>[4]</sup>。传统用采集 24 h 或 HD 间期尿测量 RKF, 但该方法易出错。目前已有不需采集尿的方法问世<sup>[2, 5]</sup>, 由血清标志物  $\beta$ -微量蛋白 ( $\beta$ -trace protein,  $\beta$ -TP) 和  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -M) 构成的估算 RKF 新预测方程<sup>[2]</sup>, 仅取 HD 前 1 次血标本, 即能得出结果。鉴于该法简单、快速及准确, 笔者使用尿常规方法作为金标准, 利用新预测方法测量和估算 42 例终末期肾病需转入 HD 的新患者 RKF, 评价 KRU 预测方程检出 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者准确性, 并将其应用于 HD 的处方中<sup>[2]</sup>, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月—2016 年 12 月西南医科大学附属医院门诊和住院收治的终末期肾病需转入 HD 的 42 例新患者。其中, 男性 28 例, 女性 14 例; 年龄 44 ~ 73 岁, 平均  $(56 \pm 7.7 \text{ 岁})$ ; 平均 24 h 尿量 670 ml。纳入标准: 年龄  $\geq 18$  岁; 尿量  $\geq 200 \text{ ml}/24 \text{ h}$ ; 首次 HD, 并拟做动静脉内瘘者。排除标准: 肾移植和肝炎。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。见表 1。

### 1.2 标志物检测

在首次 HD 当周的第 1 次 HD 前取血。用 BN-II 特种蛋白分析仪及其配套试剂 (德国西门子公司), 用散射免疫比浊法检测血清  $\beta$ -TP 和  $\beta_2$ -M 水平, 用全自动生化分析仪检测血清  $\beta$ -TP 和  $\beta_2$ -M、尿素氮及肌酐水平。

### 1.3 新预测方程和相关公式

#### 1.3.1 常规方法 HD 间期尿测量 RKF 开始 HD 第

1 次透析结束和在第 2 次 HD 之前取血, 在 2 次取血之间的整个 HD 间期同步收集尿液用公式计算尿素和肌酐清除率<sup>[5]</sup>。清除率 ( $\text{ml}/\text{min}$ ) = 尿浓度  $\times$  尿量  $\div$  平均血清浓度 (HD 前后 2 值的平均值)  $\div$  尿采集时间长度。HD 间期  $> 3 \text{ d}$ , 可采用常规方法 24 h 尿法测量 RKF<sup>[3]</sup>。

**1.3.2 HD 单室 Kt/V ( $\text{spKt}/V$ )** 使用第二代 Daugirdas 对数公式计算<sup>[6]</sup>:  $\text{SpKt}/V = -\text{Ln}(c_0/c_1 - 0.008t) + (4.0 - 3.5 \times c_1/c_0) \times \text{uf}/w$ 。t 为 HD 时间长度 (min), uf 为超滤量 (l), w 为 HD 后体重 (kg),  $c_0$  和  $c_1$  分别为 HD 前后血尿素氮 ( $\text{mmol}/L$ )。

**1.3.3 smye 公式纠正 HD 后测量血清尿素的反弹<sup>[7-8]</sup>** 尿素反弹 =  $(c_t - c_1) / c_1$ ,  $c_t = c_{15}$  或  $c_{30}$ 。c<sub>15</sub> 或 c<sub>30</sub> 分别为 HD 后 15 或 30 min。

**1.3.4 尿素分布容积 (v)** 采用 Watson 公式<sup>[6]</sup>。

**1.3.5 KRU 预测方程** ①  $\text{KRU} (\text{ml}/\text{min}) = 69 \times \beta\text{-TP} - 2.144$  (女),  $\text{KRU} (\text{ml}/\text{min}) = 69.000 \times \beta\text{-TP} - 2.144 \times 1.677$  (男); ②  $\text{KRU} (\text{ml}/\text{min}) = 1771.000 \times \beta_2\text{-M} - 2.328$  (女),  $\text{KRU} (\text{ml}/\text{min}) = 1771.000 \times \beta_2\text{-M} - 2.328 \times 1.610$  (男); ③  $\text{KRU} (\text{ml}/\text{min}) = 385 \times \beta\text{-TP} - 1.450 \times \beta_2\text{-M} - 0.965$  (女),  $\text{KRU} (\text{ml}/\text{min}) = 385.000 \times \beta\text{-TP} - 1.450 \times \beta_2\text{-M} - 0.965 \times 1.694$  (男)。KRU 单位 ( $\text{ml}/\text{min}$ ) 便于并入  $\text{Kt}/V_{\text{urea}}$ , 用 Dubois 公式计算体表面积<sup>[2]</sup>, 按体表面积转变成  $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

**1.3.6 GRF 预测方程** ①  $\text{GFR} [\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 95 \times \beta\text{-TP} - 2.16$  (女),  $\text{GFR} [\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 95.000 \times \beta\text{-TP} - 2.16 \times 1.652$  (男); ②  $\text{GFR} [\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 2852 \times \beta_2\text{-M} - 2.417$  (女),  $\text{GFR} [\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 2852.000 \times \beta_2\text{-M} - 2.417 \times 1.592$  (男); ③  $\text{GRT} [\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 673.000 \times \beta\text{-TP} - 1.406 \times \beta_2\text{-M} - 1.096$  (女),  $\text{GRT}$

表 1 HD 一般资料 ( $n=42$ )

指标	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	24 h 尿量 / ml	
数值	56.00 $\pm$ 7.70	28/14	136.10 $\pm$ 25.50	81.80 $\pm$ 14.20	670.30 (317.00, 1 054.00)	
指标	体表面积 / ( $\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	血清尿素氮 / ( $\text{mg}/\text{dl}$ , $\bar{x} \pm s$ )	血清肌酐 / ( $\text{mg}/\text{dl}$ , $\bar{x} \pm s$ )	血清 $\beta$ -TP / ( $\text{mg}/L$ )	血清 $\beta_2$ -M / ( $\text{mg}/L$ )	超滤量 / ( $\text{ml}$ , $\bar{x} \pm s$ )
数值	1.77 $\pm$ 1.50	67.87 $\pm$ 15.70	8.49 $\pm$ 2.13	6.68 (3.10, 20.37)	25.60 (102.00, 36.501)	1 981.50 $\pm$ 1 533.50
指标	$\text{SpKt}/V / (\bar{x} \pm s)$	周 $\text{Kt}/V / (\bar{x} \pm s)$	尿素下降率 / ( $\%$ , $\bar{x} \pm s$ )	尿素分布容积 / (L, $\bar{x} \pm s$ )	高通量 HD/HD 滤过 / $\%$	
数值	1.19 $\pm$ 0.26	3.39 $\pm$ 6.66	61.26 $\pm$ 6.50	36.90 $\pm$ 5.80	90/10	

$[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 673.000 \times \beta - \text{TP} - 1.406 \times \beta_2 - \text{M} - 1.096 \times 1.670$  (男)。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 计量资料非正态分布以中位数四分位间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 采用配对  $t$  检验, 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 下面积评价预测方程估算值对 KRU 的诊断效能,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 KRU 预测方程对 KRU 的诊断效能

KRU 常规方法实测值和预测方程估算值之间的中位数偏离值为  $0.30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  ( $P > 0.05$ )。ROC 分析显示, 用方程估算 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  来检出实测 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者有高度诊断准确性, 其 ROC 下面积  $0.88 \sim 0.91$ 。例如用  $(\beta - \text{TP} + \beta_2 - \text{M})$  的 KRU 预测方程估算 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  作为截断值来检出实测 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者就给予 ROC 下面积  $0.91$ , 其敏感性和特异性分别为  $71\%$  和  $96\%$ 。见表 2、3。

### 2.2 KRU 预测方程应用的安全性

笔者按肾脏病生存质量指南 (kidney disease outcomes quality initiative, KDOQI) 所提出的最低 Kt/V 靶用 KRU 预测方程测定所能安全降低的患者比

例。若以 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  方程估算值为截断值可准确检出此截断值上下的患者, 其符合率达  $82.1\%$ 。另有  $13.6\%$  的患者 KRU 估算值  $< 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  (假阴性), 还有  $4.3\%$  的患者估算值  $> 2 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  (假阳性)。在假阳性患者中, 实测值和截断值之间平均低估值为  $0.74 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , 范围  $0.05 \sim 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。按指南, 如将该类患者单室 Kt/V 靶从  $1.2$  降低到  $0.9$ , 这将导致低 HD, 相当于平均低  $0.10$  单室 Kt/V 单位 (范围  $0.02 \sim 0.29$ ), 但还有  $95.7\%$  患者接受靶值以上的 HD 剂量。

### 2.3 KRU 预测方程用于开始 HD 处方

自报尿量  $> 200 \text{ ml/d}$  42 例患者中, KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者 15 例, KRU 值  $> 3 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者 5 例 (见表 4)。按指南, 前者 HD 剂量可下调  $20\%$ , 后者 1 周 1 ~ 2 次 HD。其余 KRU 值  $< 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  患者仍以常规方法

表 2 KRU 预测方程估算值与常规方法实测 KRU 值比较  
[ $n = 42, \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]

检测方法	KRU 值
常规方法	2.56 (1.26, 3.75)
$\beta - \text{TP}$ 方程	2.18 (1.21, 3.53) <sup>†</sup>
$\beta_2 - \text{M}$ 方程	2.15 (1.23, 3.51) <sup>†</sup>
$\beta - \text{TP}$ 和 $\beta_2 - \text{M}$ 方程	2.26 (1.21, 3.42) <sup>†</sup>

注: <sup>†</sup> 与常规方法比较,  $P > 0.05$

表 3 3 种 KRU 预测方程诊断 RKF 的效能比较 ( $n = 42$ )

KRU 方程估算截断 KRU 值 $\geq 2 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	常规方法实测截断 KRU 值 $\geq 2 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$				
	ROC 下面积	敏感性 /%	特异性 /%	阳性预期值 /%	阴性预期值 /%
$\beta - \text{TP}$ 方程	0.88	65	89	85	65
$\beta_2 - \text{M}$ 方程	0.90	65	95	89	60
$\beta - \text{TP} + \beta_2 - \text{M}$ 方程	0.91	71	96	88	66

表 4 KRU 预测方程检出常规方法实测截断 KRU 值的患者 ROC 分析 ( $n = 42$ )

估算截断 KRU 值 [ $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]	$n$	ROC 下面积	敏感性 /%	特异性 /%
$> 1$	23	0.95	89	70
$> 2$	15	0.94	72	95
$> 3$	5	0.91	71	96

3 次 / 周 HD, 随后用 KRU 预测方程或 GFR 预测方程进行定期 (>1 ~ 3 个月) 连续监测。

### 3 讨论

研究证实, 用  $\beta$ -TP 和  $\beta_2$ -M 方程能准确检出 KRU 值  $\geq 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者, 其符合率达 82.3%, 仅错误估算 4.2% 的患者。提示如按 KDOQI 算法用 KRU 估算值来调整最低透析 Kt/V 靶, 那么只有小比例的患者接受低 HD。KRU 的优势在于: 其可简单并入 HD 患者的处方; 二是因尿素在肾小管重吸收导致 KRU 低估, 在开始 HD 处方时使患者得到保护<sup>[1]</sup>, 从而降低 HD 风险。然而多数 HD 单位并未开展开始 HD 处方, 如美国大多数患者均以 3 次 / 周开始, 很少或根本未检测 RKF 以指导开始 HD 剂量, 甚至有 RKF 患者 (尿量 /d>500 ml) 也是如此<sup>[1]</sup>。因该群体 2 次 / 周 HD 可保留其 RKF 和改善生活质量<sup>[7]</sup>, 低频率的 HD 也可延长其动静脉内瘘寿命, 降低经济成本。据报道, 目前我国和西班牙已有半数患者 2 次 / 周做 HD, 但未有一个研究使用血清标志物做 HD 处方。据笔者所知, 该法是最早应用于临床研究之一。

忽视 RKF 和其他患者因素做个体化处方的原因, 可能与 HD 患者不能准确采集 HD 期间的尿液有关。因此, 只有 <5% 的 HD 患者测量 RKF。长期以来, 认为 HD 患者 RKF 比腹膜透析下降快。尽管有 45% 的患者在开始 HD 时 GFR 值  $>10.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , 常规方法 3 次 / 周 HD 第 1 年的死亡率很高<sup>[7]</sup>, 使对 HD 患者保留 RKF 产生怀疑, 因而把这种情况归咎于 HD 内低血压和间断性突然容量滞留; 其次, 忽视 HD 对肾可引起的与急性肾损伤相似的周期性缺血损害, 如此反复缺血的累积效应可促使其 RKF 下降, 这个假设与最近频繁的夜间 HD 结果一致<sup>[7]</sup>。强化的 HD 治疗也可移去剩余的肾小球单元高功能化的刺激, 这与“完整肾小球单元”的假设一致。

最近指南推荐渐进性 HD [单室 Kt/V ( $S_pKt/V$ )  $> 1.2$ , 周 Kt/V  $> 2.2$ , HD 时间  $\leq 4 \text{ h}$ <sup>[3]</sup>], 开始 HD 时给予最小有效剂量、随着 RKF 减退逐渐增加剂量。在这种情况下自然肾清除率的连续监测很重要, 因要避免在此段时间 RKF 下降而引起的 HD 低处方。如用常规方法测量 KRU 比较麻烦, 而监测总尿量与其他充分性标志物 (如贫血和体液增加) 的联合适用, 其任何 1 个充分性参数在临床有恶化都可指导 HD 频数的

改变, 即从 2 次 / 周改变为 3 次 / 周 HD。但笔者和其他作者<sup>[2]</sup>的结果表明, 新 KRU 预测方程 + 自报尿量  $> 200 \text{ ml/d}$  做渐进性 HD 处方, 特别是做开始 HD 处方既简单又准确。

新方程血清标志物  $\beta$ -TP 和  $\beta_2$ -M。 $\beta$ -TP 是 23 kD 糖蛋白在许多器官表达 (包括脑、视网膜、睾丸、心脏及肾脏)。单由肾排泄其浓度在男性较高, 而类固醇治疗和其他免疫抑制均可降低, 但  $\beta$ -TP 在其他炎症疾病, 如红斑狼疮和恶病质者则增加。 $\beta_2$ -M 的分子量为 11.8 kD, 其血清水平在急 / 慢性炎症中, 特别是在丙型肝炎和恶性疾病都可增加。可造成其预测方程估算值和实测值之间或个体间的差异<sup>[1]</sup>。相对而言, 使用含 2 个血清标志物的方程可减少这一差异。

综上所述,  $\beta$ -TP +  $\beta_2$ -M 预测方程对 KRU 具有良好的诊断效能和准确性。对自报尿量  $\geq 200 \text{ ml}$  和常规方法高通量 (非对流) HD 患者很有效, 且比传统常规方法简单。不过该试验用于单个患者需谨慎, 因在 RKF 低水平时, 其敏感性有限。但当方程估算 KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  时, 在临床检出有 RKF 患者 [KRU 值  $> 2.00 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 则有效, 尤其是做开始 HD 处方患者。

### 参 考 文 献:

- [1] DAVENPORT A. Measuring residual renal function in dialysis patients: can we dispense with 24-hour urine collections[J]. *Kidney International*, 2016, 89(5): 978-980.
- [2] SHAFI T, MICHELS W M, LEVEY A S, et al. Estimating residual kidney function in dialysis patients without urine collection[J]. *Kidney International*, 2016, 89(5): 1099-1110.
- [3] MATHEW A T, FISHBANE S, OBI Y, et al. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept[J]. *Kidney International*, 2016, 90(2): 262-272.
- [4] WONG J, VILAR E, DAVENPORT A, et al. Incremental haemodialysis[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015, 30(10): 1639-1648.
- [5] WONG J, SRIDHARAN S, BERDEPRADO J, et al. Predicting residual kidney function in hemodialysis patients using serum  $\beta$ -trace protein and  $\beta_2$ -Microglobulin[J]. *Kidney International*, 2016, 89(5): 1090-1098.
- [6] 卢嘉, 徐少伟, 丁小强, 等. 维持性血液透析后血清尿素反弹及其影响因素 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(7): 495-498.
- [7] KALANTAR-ZADEH K, UNRUH M, ZAGER P G, et al. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014, 64(2): 181-186.

(唐勇 编辑)