

·临床研究·

不同肾小球滤过率检测方法在多囊肾肾功能评价中的临床价值

钞卫光 张晶 胡光 李聪革 陆克义

030001 太原, 山西医科大学第一医院核医学科, 山西医科大学分子影像精准诊疗协同创新中心

通信作者: 陆克义, Email: lu-ky@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.005

【摘要】目的 探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二亚乙基三胺五乙酸($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA)肾动态显像 Gate's 法及血肌酐估测法在多囊肾各时期肾小球滤过率(GFR)检测中的应用价值。**方法** 选择2006年1月至2018年9月未行透析治疗的多囊肾患者59例。参考美国慢性肾脏病及透析的临床实践指南,依据慢性肾病(CKD)分期(1~5期),以双血浆法测定GFR为参考标准,将多囊肾患者分为3组。A组: $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, CKD分期为1~2期,共19例; B组: $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) > \text{GFR} \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, CKD分期为3期,共23例; C组: $\text{GFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, CKD分期为4~5期,共17例。将 Gate's 法、血肌酐估测法测定的GFR分别与双血浆法测定的结果进行配对 t 检验和 Pearson 相关分析。**结果** (1)血肌酐估测法测得的A、B、C3组的GFR分别为 (85.43 ± 19.77) 、 (46.56 ± 15.48) 、 $(20.96 \pm 11.3) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 双血浆法测得的GFR分别为 (80.58 ± 16.2) 、 (42.66 ± 7.63) 、 $(18.61 \pm 7.21) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 两者间的差异均无统计学意义($t = -1.462$ 、 -1.592 、 -1.791 , 均 $P > 0.05$), 且均有很好的相关性($r = 0.69$ 、 0.68 、 0.92 , 均 $P < 0.05$)。 (2) Gate's 法测得的A、B、C3组的GFR分别为 (75.39 ± 20.75) 、 (42.86 ± 18.95) 、 $(25.85 \pm 14.91) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 与双血浆法测定的GFR比较, 两者在A、B组中的差异均无统计学意义($t = 1.255$ 、 -0.061 , 均 $P > 0.05$), 且均有很好的相关性($r = 0.55$ 、 0.62 , 均 $P < 0.05$); 但是, 两者在C组中的差异有统计学意义($t = -2.132$, $P < 0.05$), 且无明显相关性($r = 0.36$, $P > 0.05$)。**结论** Gate's 法可很好地评估多囊肾CKD分期为1~3期的患者的肾功能GFR, 但对CKD分期为4~5期的患者不适合。血肌酐估测法可有效评价多囊肾CKD各时期的肾功能GFR。

【关键词】 多囊肾疾病; 肾小球滤过率; 双血浆法; Gate's 法; 血肌酐估测法**基金项目:** 山西省自然科学基金(201601D011097)

The clinical value of different GFR methods in renal function evaluation of polycystic kidney diseases

Chao Weiguang, Zhang Jing, Hu Guang, Li Congge, Lu Keyi

Molecular Imaging Precision Medicine Collaborative Innovation Center of Shanxi Medical University,

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Lu Keyi, Email: lu-ky@163.com

【Abstract】 Objectives To investigate the application value of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -diethylene-triaminepentaacetic acid($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA) renal dynamic imaging (method A) and blood creatinine estimation method (method B) in glomerular filtration rate (GFR) detection in different stages of polycystic kidney diseases. **Methods** A total of 59 polycystic kidney patients without dialysis were divided into the following groups by the gold standard method of double plasma (method C): Group A, $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ (including chronic kidney disease(CKD)1-2, 19 cases); Group B, $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) > \text{GFR} \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ (including CKD 3, 23 cases); Group C, $\text{GFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ (including CKD 4-5, 17 cases). The method A GFR and method B GFR were respectively matched with the method C GFR for t -test and Pearson correlation analysis. **Results** (1) The method B GFR in Group A, B and C were (85.43 ± 19.77) , (46.56 ± 15.48) , $(20.96 \pm 11.3) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. The method C GFR were (80.58 ± 16.2) , (42.66 ± 7.63) , $(18.61 \pm 7.21) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ respectively. There was no significant difference between method B and method C

in Groups A, B and C($t=-1.462, -1.592, -1.791$, all $P>0.05$). In each group, the method B had a good correlation with method C ($r=0.69, 0.68, 0.92$, all $P<0.05$); (2) The method A GFR in Group A, B and C were $(75.39\pm20.75), (42.86\pm18.95), (25.85\pm14.91)$ mL/(min \cdot 1.73 m 2). There was no significant difference between method A and method C in Groups A and B($t=1.255, -0.061$, both $P>0.05$); A significant correlation between method A and method C in both groups was observed ($r=0.55, 0.62$, both $P<0.05$); In Group C, no significant difference ($t=-2.132, P<0.05$) and correlation ($r=0.36, P>0.05$) between method A and method C. **Conclusions** Gate's method can evaluate renal function in the early stage of polycystic renal disease(CKD 1-3), but the late stage(CKD 4-5) is unsuitable. The blood creatinine estimation method (using the Cockcroft-Gault equation) can evaluate all stages of the renal function of the polycystic kidney disease.

【Key words】 Polycystic kidney diseases; Glomerular filtration rate; Double plasma method; Gate's method; Blood creatinine estimation method

Fund program: National Natural Science Foundation of Shanxi Province(201601D011097)

多囊肾主要表现为双肾弥漫分布的大小不等的含液囊泡,随着疾病的进展,会有越来越多的肾实质受累,肾功能也逐渐下降,最终发展为严重肾功能不全^[1]。临床早发现、早干预,并对肾功能准确评估,对多囊肾患者的预后至关重要。笔者主要探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 肾动态显像 Gate's 法及血肌酐估测法在多囊肾不同临床阶段中的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)测定值是否存在差异,寻求最准确的肾功能评估方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2006 年 1 月至 2017 年 9 月在我科行肾动态显像的多囊肾患者 59 例,其中男性 32 例,女性 27 例,年龄 27~77 岁,平均 (49.76 ± 11.08) 岁。收集并整理其肾动态显像 Gate's 法、双血浆法测定的 GFR,以及显像前一周内的血肌酐数据。参考美国慢性肾脏病及透析的临床实践指南^[2],依据慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)分期(1~5 期),以双血浆法测定的 GFR 为参考标准,将 59 例患者分为 3 组。A 组: $\text{GFR}\geq 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$, CKD 分期为 1~2 期,共 19 例; B 组: $60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)>\text{GFR}\geq 30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$, CKD 分期为 3 期,共 23 例; C 组: $\text{GFR}<30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$, CKD 分期为 4~5 期,共 17 例。纳入标准: 3 种方法测定 GFR 资料齐全的临床确诊多囊肾患者。排除标准: 既往做过一侧或双侧肾脏手术,如肾移植、肾切除等患者; 合并肾脏其他疾病,如肾脏占位、严重肾积水等患者; 肾动态显像前一周内做过透析治疗的

患者。所有患者均于检查前签署了知情同意书。

1.2 核素肾动态显像 Gate's 法

核素肾动态显像采用德国西门子公司生产的 Symbia T16 型双探头 SPECT/CT, 配低能高分辨率平行孔准直器, 能峰 140 keV, 窗宽 $\pm 20\%$ 。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 由北京欣科思达医药科技有限公司提供。显像前 20~30 min 患者应充分水化(常规饮水 300~500 mL), 于前臂肘静脉弹丸式注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 0.5 mL($222\sim 370\text{ MBq/mL}$)后立即进行双探头前后位动态采集图像。前 1 min 采集血流灌注相, 2 s/帧, 共 30 帧; 后 20 min 采集皮质功能相, 1 min/帧, 共 20 帧。在后处理软件中输入患者的身高、体重信息, 勾画双侧肾脏及本底的 ROI 并采用 Gate's 法测定 GFR (即 gGFR)。

1.3 双血浆法

肾动态显像注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 后 2 h 和 4 h, 于注射对侧静脉采血 5 mL 入肝素抗凝管中, 准确记录采血时间。两份血样(2、4 h)同时离心($2352\times g$ 离心 10 min), 离心后分别取 500 μL 血浆于 2 个平行管内。从装有稀释 10 000 倍的标准源容量瓶中准确吸取 500 μL 稀释液于 2 个平行管内。血浆样本与标准源必须同时测量放射性计数(cpm), 并做好记录。将以上获得的数据信息代入公式(1)中, 即可获得体表面积(body surface area, BSA)标化的双血浆法 GFR(即 dGFR)。

$$\text{GFR} = \frac{\frac{\text{Dln}(P_1/P_2)}{T_1 - T_2} \exp \frac{(T_1 \ln P_2) - (T_2 \ln P_1)}{T_1 - T_2}}{\text{BSA}/1.73} \quad (1)$$

式中, D 为放射性活度(μCi), P_1 为时间 T_1

(2 h)时的放射性计数(cpm), P_2 为时间 T_2 (4 h)时的放射性计数(cpm); 采用 Du Bois 公式^[3]校正 BSA, $BSA(m^2)=0.007184 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$, 其中, H 为身高(cm), W 为体重(kg)。

1.4 血肌酐估测法

将患者显像前一周内的血肌酐值代入 Cockcroft-Gault(CG)方程(2)^[4], 最后进行 BSA 标化, 得出血肌酐估测法 GFR(即 eGFR)。

男性:

$$GFR=(140-\text{年龄}) \times W / Cr \times 72 \times 0.84$$

女性:

$$GFR=(140-\text{年龄}) \times W / Cr \times 72 \times 0.84 \times 0.85 \quad (2)$$

式中, W 为体重(kg), Cr 为血肌酐(mg/dL)。

1.5 统计学方法

采用 OriginPro 2017 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。在不同组中, Gate's 法、血肌酐估测法测定的 GFR 分别与双血浆法测定的结果进行配对样本 t 检验和 Pearson 相关分析。 t 检验结果以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义; Pearson 相关分析时, 对相关系数进行显著性检验, $P < 0.05$ 表示两者存在相关性。

2 结果

2.1 血肌酐估测法与双血浆法测定的 GFR 比较

血肌酐估测法测得的 A、B、C 3 组的 GFR 分别为 (85.43 ± 19.77) 、 (46.56 ± 15.48) 、 (20.96 ± 11.3) mL/(min \cdot 1.73m²), 双血浆法测得的 GFR 分别为 (80.58 ± 16.2) 、 (42.66 ± 7.63) 、 (18.61 ± 7.21) mL/(min \cdot 1.73 m²), 两者间的差异均无统计学意义($t=-1.462$ 、 -1.592 、 -1.791 , 均 $P > 0.05$), 且各组中血肌酐估测法与双血浆法均有很好的相关性($r=0.69$ 、 0.68 、 0.92 , 均 $P < 0.05$)。

2.2 Gate's 法与双血浆法测定的 GFR 比较

Gate's 法测得的 A、B、C 3 组的 GFR 分别为 (75.39 ± 20.75) 、 (42.86 ± 18.95) 、 (25.85 ± 14.91) mL/(min \cdot 1.73 m²), 与双血浆法测定的 GFR 相比, 两者在 A、B 组中的差异均无统计学意义($t=1.255$ 、 -0.061 , 均 $P > 0.05$), 且有很好的相关性($r=0.55$ 、 0.62 , 均 $P < 0.05$)。但是, 两者在 C 组中的差异有统计学意义($t=-2.132$, $P < 0.05$), 无明显相关性($r=0.36$, $P > 0.05$), 且 Gate's 法高估了 GFR。

3 讨论

多囊肾病包括常染色体隐性多囊肾病和常染色体显性多囊肾病两种典型形式。前者发病于婴儿期, 发病率约为 0.05%, 其临床表现差异较大, 一部分患者在婴儿期即发展为终末期肾病, 也有一部分患者病情相对较轻, 可存活至儿童期甚至青少年时期。随着现代新生儿护理水平的提高, 该病的整体病死率显著下降^[5]。后者较常见, 发病率约为 0.1%~0.25%^[6], 约 60% 的患者存在家族性遗传史, 主要在中青年以后发病。多囊肾的病理特点主要表现为双侧肾脏形成许多大小不等的液性囊肿, 随着囊肿的增大肾脏结构遭到破坏, 进而肾脏功能逐渐丧失, 最终发展为终末期肾病。另外, 多囊肾患者常合并有其他脏器囊肿, 如肝囊肿、脾囊肿、卵巢囊肿和精囊囊肿等, 甚至伴有冠状动脉、颅内动脉等动脉处的动脉瘤等。因此, 临床上早发现、早干预, 并对肾功能进行准确评估, 对于多囊肾患者的预后非常重要。

GFR 是评价肾脏功能最重要的指标。¹⁴C-菊粉(¹⁴C-inulin)或 ³H-菊粉(³H-inulin)首先用于 GFR 的测定, 考虑到菊粉全部经肾小球滤过, 无肾小管重吸收和分泌, 是理论上测定 GFR 的最佳示踪剂。但是, 因其价格昂贵、标记困难、测定费时, 以及需要稳定的血浆浓度和收集尿液等限制, 不适于临床常规应用。目前, 临床上有 3 种测定 GFR 的常用方法: ①血浆标本法(简称血浆法), 包括单血浆法、双血浆法和多血浆法; ②Gate's 法; ③血肌酐估测法^[7]。其中, 双血浆法测定 GFR 的准确率高, 已经被美国核医学协会推荐作为临床及科研中评估 GFR 的参考标准^[8], 该方法也是目前国际公认的可临床应用的测定 GFR 的“参考标准”。血肌酐估测法是一种临床上最实用的肾功能检测方法, 但因原始血清肌酐自身的局限性, 如肝硬化患者潜在的低血肌酐值, 导致肾功能被高估^[9]。本研究结果显示在多囊肾不同时期患者中, 血肌酐估测法与双血浆法测定的 GFR 具有良好的一致性。

Gate's 法是利用放射性核素(临床上常用肾小球滤过型显像剂 ^{99m}Tc^m-DTPA)静脉“弹丸式”注射, 通过肾小球滤过来显示双肾影像, 采用肾区时间-放射性曲线摄取高峰前 1 min 时肾脏的显像剂摄取率或相当于注射后 2~3 min 时的肾脏显像剂的摄取

率,经数据后处理推算出 GFR。Gate's 法是通过某一群体数据(如 20~60 岁的正常成人)进行统计获得的,不能适用于所有个体,特别是儿童、老人,以及肥胖或消瘦者^[10]。此外, Gate's 法测定 GFR 的影响因素较多,需要严格遵循肾动态显像规程进行操作,如检查前充分水化等准备工作、后处理中双肾及周围本底 ROI 的勾画,以及肾脏深度的校正等。本研究结果显示在多囊肾 CKD 分期为 1~3 期的患者中, Gate's 法与双血浆法测定的 GFR 具有良好的一致性;但在多囊肾晚期(CKD 分期为 4~5 期)的患者中, Gate's 法与双血浆法的测定结果存在差异,且 Gate's 法明显高估了 GFR。分析原因主要有以下几点:①多囊肾 CKD 分期为 4~5 期的患者,随着无功能的含液囊泡体积的增大,数量增多,更多的正常肾脏实质受挤压萎缩,在肾动态显像时,肾脏的实际边界欠清晰,勾画肾脏 ROI 时很容易将肾脏区域 ROI 勾画过大,进而高估 GFR;②随着疾病的进展,肾脏的体积明显增大,形态变得不规则,大部分多囊肾患者合并多囊肝、多囊脾,肝脏、脾脏体积增大且形态不规则,此时部分肾组织与肝脏、脾脏前后重叠,在勾画肾脏 ROI 时,难免会包括一部分肝脏、脾脏区域的数据,进而高估 GFR;③随着疾病的进展,多囊肾位置相应地发生变化,进而引起肾脏的深度也发生了变化。Michel 等^[11]研究表明肾脏深度的校正较其他因素更为重要。目前临床上使用 SPECT/CT 行肾动态显像时,肾脏深度都是采用估测方程(如 Tonnesen 方程^[12]等)估算出来的,而这些公式都是基于正常肾脏的深度推导出来的,显然对于位置变化的多囊肾可能出现差异,因此,对于多囊肾的肾脏深度建议采用 CT 进行校正。

综上所述,在多囊肾的肾功能 GFR 评价中,血肌酐估测法是一种常规且较为实用的检测方法;核素肾动态显像 Gate's 法可以获得双肾的影像及分肾功能 GFR,在多囊肾 CKD 分期为 1~3 期的患者中, Gate's 法获得的 GFR 较为可靠,但是,对于 CKD 分期为 4~5 期的患者, Gate's 法可能受到的影响因素较多(如:肾脏深度、肝脾脏器的重叠等),不应作为临床常规评价 GFR 的方法。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 钞卫光负责查阅相关文献及文章的撰写;张晶负责

查阅相关文献;胡光、李聪革负责研究方法及技术的指导;陆克义负责撰写思路的提出、设计与论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Janssens P, Weydert C, De Rechter S, et al. Expanding the role of vasopressin antagonism in polycystic kidney diseases: From adults to children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(3): 395–408. DOI: 10.1007/s00467-017-3672-x.
- [2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1–266. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2002.tb00119.x.
- [3] 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.
- [4] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31–41. DOI: 10.1159/000180580.
- [5] Dell KM, Matheson M, Hartung EA, et al. Kidney Disease Progression in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease[J]. *J Pediatr*, 2016, 171: 196–201. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.079.
- [6] Mikolajczyk AE, Te HS, Chapman AB. Gastrointestinal Manifestations of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(1): 17–24. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.017.
- [7] Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 411–424. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.04.010.
- [8] Wanasundara SN, Wesolowski MJ, Barnfield MC, et al. Accurate and precise plasma clearance measurement using four ^{99m}Tc-DTPA plasma samples over 4 h[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(1): 79–86. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000405.
- [9] Scappaticci GB, Regal RE. Cockcroft-Gault revisited: New de-liverance on recommendations for use in cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(3): 131–138. DOI: 10.4254/wjh.v9.i3.131.
- [10] 张春丽,李乾,左力,等.肾动态显像法与双血浆法测定肾小球滤过率的对比分析[J]. *北京大学学报:医学版*, 2004, 36(6): 612–615. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2004.06.012.
- [11] Zhang CL, Li Q, Zuo L, et al. Measurement of glomerular filtration rate with renal dynamic imaging: comparison with two-sample method[J]. *J Peking Univ(Health Sci)*, 2004, 36(6): 612–615.
- [12] Michel SC, Forster I, Seifert B, et al. Renal dimensions measured by ultrasonography in children: variations as a function of the imaging plane and patient position[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(8): 1508–1512. DOI: 10.1007/s00330-004-2332-2.
- [12] Tonnesen KH, Mogensen P, Wolf H, et al. Residual kidney function after unilateral nephrectomy. Pre- and postoperative estimation by renography and clearance measurements[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 1976, 10(2): 130–133. DOI: 10.3109/00365597609179672.

(收稿日期: 2017-12-23)