

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170354

全球慢性肾脏病患病率评估的局限性

孙 柯, 梅长林*

海军军医大学附属长征医院肾内科, 中国人民解放军肾脏病研究所, 上海 200003

[摘要] 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是全球范围内常见的疾病,目前主要根据肾脏结构或功能的异常来定义,通过肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)来评估。但 CKD 患病率的评估在不同国家间差异很大,影响因素很多。因此,本文就 CKD 患病率差异的影响因素作一综述,并进一步提出改进方法,以更准确地评估 GFR,从而实现对部分 CKD 患者更精准的 CKD 分期。

[关键词] 慢性肾脏病;肾小球滤过率;研究进展

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A

The limitations of the prevalence assessment of global chronic kidney disease

SUN Ke, MEI Chang-lin*

Kidney Disease Institute of PLA, Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Chronic kidney disease (CKD) is currently defined by renal structural or functional abnormalities and is primarily assessed by glomerular filtration rate (GFR). It's currently considered a common disease worldwide. However, the prevalence assessment of CKD varies greatly among different countries, and the influencing factors are many. Therefore, this article reviews the factors influencing the prevalence of CKD, and proposes improvement methods to assess GFR more accurately, so as to achieve more accurate CKD staging for some CKD patients.

[Key Words] chronic kidney disease; glomerular filtration rate; research progress

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的防治已经成为全球所面临的重要公共卫生问题。近年来的流行病学调查^[1-8]数据显示,慢性肾脏病的患病率有明显的上升趋势,因此 CKD 被描述为一种全球流行病。这一结论与 2002 年由美国肾脏病基金会制定的肾脏病患者预后和生存质量指南(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)定义的 CKD 分类和分期相关。近年来越来越强调精准医学,其基本概念是根据个体差异进行疾病的预防和采取相应的治疗策略。而当前 CKD 分类系统与这种新兴的倡议相对立,CKD 是一种全球的流行病这一概念应该被重新考虑。因此,本文探讨了采用估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)来诊断 CKD 以及使用 KDOQI 定义的 CKD 分类和分期标准判断全

球 CKD 患病率存在的不足。

1 CKD 的定义和分期

各种原因引起的肾脏结构和功能障碍 ≥ 3 个月,包括肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)正常或不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常、影像学检查异常,或不明原因的 GFR 下降超过 3 个月称为 CKD。目前国际公认的 CKD 分期根据美国肾脏基金会制定的指南分为 1~5 期。该分期方法把 GFR 正常 $[\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 的 CKD 称为 CKD1 期,其目的是为了早期识别和防治 CKD;将终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的诊断放宽到 $\text{GFR} < 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,有助于晚期慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)的及时诊治。目前在流行病学中研究 CKD

[收稿日期] 2017-05-04

[接受日期] 2017-10-14

[基金项目] 国家重点研究发展计划(2016YFC0901502). Supported by National Key Research and Development Plan of China (2016YFC0901502).

[作者简介] 孙 柯,硕士,住院医师. E-mail: 18817365158@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81818043, E-mail: chlmei1954@126.com

的流行率取决于受检人群的临床特征和用于定义及诊断 CKD 方法^[1-2,4-10],其中评估 GFR 的方法影响临床对 CKD 的流行病学理解。

2 目前对 CKD 患病率的评估标准

目前广泛接受由 KDOQI9 和 KDIGO11 定义的 CKD 评估标准,系统性地估计 CKD(包括 1~5 期)的全球患病率为 3%~18%^[2,4-5,7-8,10]。其中,研究结果显示在大于 40 岁人群中,女性诊断为 CKD 的概率明显大于男性。2010 年,在 32 个国家的 CKD 1~5 期的标准化流行率的全面分析中发现成年男性患 CKD 占 10.4%,女性占 11.8%^[5]。这 32 个国家的人口约占全球成年人口的 49%,而全球大约有 5 亿人患 CKD,这些患者中约有 2.36 亿例(48%)eGFR 小于 60 mL/(min·1.73 m²),从而进入到定义的 CKD 3~5 期,而且在这些人群中 50% 的个体年龄大于 60 岁^[6]。

此外,CKD 患病率的评估在不同国家有很大差异^[2,5,10-11]。例如,一次综合调查发现中国 47 204 名成年人中 CKD 的发病率为 10.8%,但其中只有 15% 的患者处于 CKD 3~5 期,而且 80% 处于 CKD 3A 期的患者无白蛋白尿^[11]。欧洲各国的 CKD 患病率也有很大的不同,研究^[2,9]发现挪威的 CKD 患病率为 3.3%,德国东北部为 17.1%,波兰为 5.8%。但是 CKD 的风险因素如肥胖或糖尿病也只能解释部分的异质性。然而,上述研究中诊断为 CKD 的患者没有严格按照持续 3 个月的 GFR<60 mL/(min·1.73 m²)的标准,这样会导致对全球 CKD 患病率的高估;其他的人口和社会经济因素,包括年龄、收入、遗传易感性、农村与城市居住条件、饮食状况、气候、传染病、污染和环境都可能在一定程度上影响全球 CKD 患病率的评估^[9,12]。因此,目前全球 CKD 患病率的评估可能并不能准确反映全球 CKD 的负担情况。

3 肾小球功能的评估

GFR 是反映肾小球滤过的灵敏指标及 CKD 分期的主要依据。GFR 是通过测定某种滤过标志物的滤过率得到的,这些标志物需要具有特定的生理特征:在血浆中游离(不与蛋白质结合),能够自由通过肾小球并完全过滤,既不被肾小管分泌也不被吸收,仅由肾脏排泄并且相当容易在血浆和(或)尿液中测量。尿菊粉清除率是测定 GFR 的经典金标

准^[13],但此测定法过程繁琐,且易受干扰,在临床工作中难以作为常规检测方法。碘海醇和碘酞酸盐血浆清除率的测量也被用于估计 GFR,在中小型队列研究中已被用于临床试验,但是这一方法也存在一定缺陷,例如需要持续数小时收集血浆样本,由于不够简便及花费巨大也不适用于较大的流行病学研究。

RENIS(renal iothexol clearance survey)和 BIS(berlin initiative study)两个试验很好地证明了用不同的方法来评估 GFR 会造成 CKD 患病率的很大不同。RENIS 通过研究来自挪威的心血管疾病发生率较低的 50~62 岁的人群的单个样品的血浆碘海醇清除率来评估 mGFR(measured glomerular filtration rate)^[14-15]。根据碘海醇清除率评估的 mGFR 来评估 CKD 的患病率非常低(2.12%),但是两种计算 eGFR 的方程即肾脏疾病饮食的修改(MDRD)研究方程和慢性肾脏疾病流行病学合作(CKD-EPI)方程来检测 mGFR<60 mL/(min·1.73 m²)的能力非常差。BIS 也使用碘海醇清除率评估欧洲老年患者(平均年龄 79 岁)的 GFR^[5,16],通过血浆碘海醇清除率以评估 CKD 的患病率[定义为 GFR<60 mL/(min·1.73 m²)]显著高于基于 eGFR 方程(如 MDRD 或 CKD-EPI)评估的 CKD 患病率,在 570 例个体中通过碘海醇血浆清除率、MDRD 和 CKD-EPI 公式评估 CKD 的流行率分别为 47.9%、27.7%、30.2%^[16]。

CKD 患病率的估计取决于评估 GFR 的方法。目前认为,使用菊粉、碘海醇或碘酞酸盐清除率来估计 mGFR 能更准确地了解 CKD 的患病率。虽然目前用药物的血浆或尿清除率评估 mGFR 观察性研究的数量仍然很少,不能得出确切的结论,以及 GFR 测量的不便和操作的成本问题阻碍了 mGFR 的广泛应用,但我们认为用 eGFR 或 mGFR 对 CKD 患病率判断有很大的不同。

4 目前 eGFR 评估存在的问题

通过测定内源性标志物血液浓度,并根据相关公式计算 eGFR 是临床指南所推荐并在临床、流行病学研究中广为应用的肾功能的评估方法。临床实践中两种最常用的用于评估 eGFR 的生物标志物是血清肌酐和血浆半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C。流行病学研究这些生物标志物需要考虑 3 个潜在的问题:确保实验室间生物标志物测定的一致性;非

GFR 决定因素的干扰;生物标志物生理或病理状态下的生物浓度变化。

4.1 生物标志物测定的校准 生物标志物测定的校准是研究 CKD 在一般人群中流行的基础。任何给定样品中的血清肌酐水平可以因不同的测定方法而变化。例如,使用两种不同的肌酐测定方法分析单个患者的相同样品也会有差异^[17-18]。虽然测量单个患者的血清肌酐差异是可以被忽略的,但是研究者必须清楚地认识到测定的肌酐读数是用于 eGFR 方程的,在这些方程中血清肌酐值的价值为指数级^[17],此时本来微小的差异将被放大。因此在大样本人群中评估 CKD 的流行率时这种差异是巨大的,从而影响对 CKD 流行率的判断。过去十年,临床已经在血清肌酐的标准化测定中取得了显著进展^[19]。临床推荐制造商把同位素稀释质谱(isotope dilution mass spectrometry, IDMS)作为血清肌酐测定的参考方法,其中 IDMS 的测定是可追踪的^[20]。IDMS 可追踪分析的主要优点是用于 1 个 IDMS 追踪测定的 eGFR 方程可以在任何其他 IDMS 可追溯测定中使用^[16,19,21-23]。引入的 IDMS 校准已经从一定程度上解决了血清肌酐读数的可靠性问题,但使用 eGFR 来评估流行病学研究中 CKD 患病率仍然存在问题。虽然有些研究使用 IDMS 来测量血清肌酐,但目前并没有直接校准血清肌酐到质谱标准,而是间接通过比较 IDMS 可追踪测定重新计算血清肌酐水平^[24-25]。此外,不是所有研究都认为 IDMS 校准已经足够准确,即使是制造商已经确认校准的准确性,有些学者仍然质疑一些校准测定,尤其是 Jaffe 测定^[26]。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 测定和相关方程也可以受校准问题的影响^[27-28]。通过质谱法测定半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的困难已经阻碍了研究可靠的质谱参考标准^[29],但是 2010 年国际临床化学联合会和实验室医学已经从国际上认证参考物质 RM-DA471/IFCC 用于半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的测定,并且可用于所有制造业的测定^[13]。

4.2 非 GFR 相关因素的影响 非 GFR 相关因素影响生物标志物的测定时也会影响 CKD 流行率的评估。其中血肌酐与体内肌肉总量关系密切,肌肉质量过多或过少都会影响肌酐的水平,从而影响 GFR 的评估^[16,30]。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 虽然不受肌肉质量的影响,但受其他非 GFR 决定因素的影响,如肥胖、慢性炎症、糖尿病、吸烟和甲状腺

功能异常(甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进)。这些因素也是心血管危险因素,说明半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的浓度水平与心血管风险相关^[3,31-35]。

4.3 生物标志物的影响因素 血清肌酐浓度可以在一些饮食因素,例如摄入熟红肉或其他含有肌酐的食物和昼夜节律的影响下发生周期性波动。非 GFR 决定因素每天都会有自然的变化,例如食物(特别是肉类)的摄入或药物的服用(如西咪替丁和甲氧苄啶)都会影响肾小管的肌酐分泌从而影响血清肌酐水平。这些因素也是 eGFR 误算的重要原因,特别是在仅通过测量血清肌酐判断是否存在 CKD 的情况下。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 也有昼夜节律的变化,但目前未发现半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 浓度受到食物摄取的影响^[36]。

5 如何正确评估患者是否存在 CKD

5.1 选择正确的 GFR 计算公式 在介绍 1999 年的 MDRD 研究方程式之前^[37],C-G 方程是最常见的用于估计肌酐清除率的方程,但当时没有将其作为估计 GFR 的方法^[38]。当用 C-G 方程来评估 CKD 患者的 CKD 患病率时,因为测量的血清肌酐没有经过校准,以及在方程中包含患者的体质量这一因素,导致肥胖人群肌酐清除率被过度估计^[39]。而 MDRD 和 CKD-EPI 方程可以与 IDMS 标准化肌酐值一起使用,通过去除体质量的影响从而改进了 C-G 方程的计算^[22,37]。虽然 MDRD 和 CKD-EPI 方程不是通过内源性肌酐清除率来估计 GFR,其仍然不是估计肥胖人群中的 GFR 的最佳方法^[40-41]。此外,目前已经确认 MDRD 方程会低估正常或接近正常患者的 GFR 值 $[(60 \sim 100) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ ^[17,42]。MDRD 方程引起 GFR 的低估会导致流行病学研究中 CKD 流行率的评估过高,这就是自 2009 年以来 CKD-EPI 方程被提倡的重要原因^[22]。MDRD 和 CKD-EPI 方程的主要区别是肌酐浓度的指数级别,与 MDRD 方程不同,相对于其中的血清高肌酐浓度,CKD-EPI 方程将较低的指数应用于低记录的血清肌酐值[对于男性, $<61.9 \mu\text{mol/L}$ (或 $<9 \text{ mg/L}$);对于女性, $<79.6 \mu\text{mol/L}$ (或 $<7 \text{ mg/L}$)]。此外,CKD-EPI 方程的系统偏差明显低于其他方程,这使得它相对于其他方程在评估流行病学研究中 CKD 的患病率方面更加准确。

当应用不同的 eGFR 公式于不同年龄的人群中评估的 CKD 患病率也会有很大差异,这在大样本

的流行病学研究中是一个非常严峻的难题。无论用尿或血浆清除率或其他可用的 eGFR 方程之一以评估 GFR 无疑会影响在任何给定人群中 CKD 的流行率的判断。因此,应选择适用于每个阶段人群的正确公式。

5.2 避免假阳性 流行病学研究由于重复测量十分耗时和价格昂贵,往往根据参与者一次测量的 GFR 来估计 CKD 的患病率,然而这些“单次测试”研究未能遵守 KDIGO 指南上诊断 CKD 需要 3 个月的持续时间的要求^[43]。以“一次性”测试的 eGFR 来诊断 CKD 的假阳性率约 30%,甚至高于白蛋白尿^[44-46]。事实上,任何流行病学研究仅使用单一 eGFR 或蛋白尿的测定以判断 CKD 的患病率很可能引起误导。在确定初始测量时间之后间隔相应的时间重复测量 eGFR 是必要的,这有利于确诊 CKD 并评估 CKD 的进展,以避免发生假阳性^[44]。假阳性也可能出现在其他情况下,例如许多流行病学研究没有控制饮食的影响,特别是蛋白质摄入量对肾功能的影响。长期低蛋白饮食在老年人群中很常见,这很容易引起生理 GFR 的降低,这种降低是正常生理的表现,并不是真正的肾功能损害的表现,但是会引起对老年人口 CKD 患病率的错误判断。在正常人群中,蛋白摄取量是 mGFR 的主要决定因素,摄入大量肉质蛋白不仅会使血清肌酐水平迅速升高,而且会使 eGFR 下降。因此,在根据肌酐浓度来判断 GFR 时,必须控制饮食,否则会引起假阳性。

6 总结及展望

目前的一些流行病学的研究无法精确地评估全球 CKD 的患病情况。这其中存在很多问题影响 CKD 患病率的判断,包括 eGFR 估计公式的准确性、生物标志物校准的问题、GFR 计算公式、假阳性问题(尤其仅靠单次测试结果来判断 CKD),在人群研究中缺乏对白蛋白尿的持续评估以及非随机选择的参与者调查。基于以上因素,我们认为以目前的条件无法对全球 CKD 患病率进行精确评估,事实上目前的很多研究高估了全球 CKD 的负担,各种问题的累积影响可能意味着全球 CKD 的流行率被高估了超过 50%^[47]。通过测定内源性标志物血浓度,并根据相关预测公式计算 eGFR 是临床指南所推荐并在当前临床、流行病学研究中广为应用的肾功能的评估方法。在目前的医疗条件下选择适

用于每个阶段人群的正确公式并避免假阳性错误,才能达到对 CKD 的准确诊断及分期。改进 CKD 的识别和分类方法能更好地理解这个常见疾病,在目前条件下虽然通过血浆清除率等方法来测量 GFR 需要耗费较大的成本以及时间,但是上述方法有助于更准确地评估患者的肾功能,从而能更准确地掌握全球 CKD 的流行情况。当然,目前的研究方法还非常有限,肾内科医师及流行病学专家需要进一步探索既方便、经济又准确的识别 CKD 的方法,在今后的流行病学研究中对 CKD 的流行率有更准确的判断。

参考文献

- [1] BRÜCK K, JAGER K J, DOUNOUI E, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015,30 Suppl 4: IV 6- IV 16.
- [2] BRÜCK K, STEL V S, GAMBARO G, et al. CKD prevalence varies across the European general population[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(7):2135-2147.
- [3] CORESH J, SELVIN E, STEVENS L A, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2007,298(17):2038-2047.
- [4] DE NICOLA L, DONFRANCESCO C, MINUTOLO R, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015,30(5):806-814.
- [5] EBERT N, JAKOB O, GAEDEKE J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017,32(6):997-1005.
- [6] MILLS K T, XU Y, ZHANG W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 [J]. *Kidney Int*, 2015,88(5):950-957.
- [7] OKPARAVERO A, FOSTER M C, TIGHIOUART H, et al. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016,31(3):439-447.
- [8] STANIFER J W, JING B, TOLAN S, et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2014,2(3):e174-e181.
- [9] DE NICOLA L, ZOCCALI C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016,31(3):331-335.
- [10] ZDROJEWSKI Ł, ZDROJEWSKI T, RUTKOWSKI M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a representative

- sample of the Polish population; results of the NATPOL 2011 survey[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(3): 433-439.
- [11] 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.
- [12] STANIFER J W, MUIRU A, JAFAR T H, et al. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6): 868-874.
- [13] BLIRUP-JENSEN S, GRUBB A, LINDSTROM V, et al. Standardization of cystatin C: development of primary and secondary reference preparations[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241: 67-70.
- [14] ERIKSEN B O, MATHISEN U D, MELSOM T, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1305-1311.
- [15] MELSOM T, SCHEI J, STEFANSSON V T, et al. Prediabetes and risk of glomerular hyperfiltration and albuminuria in the general Nondiabetic population: a prospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 841-850.
- [16] SCHAEFFNER E S, EBERT N, DELANAYE P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(7): 471-481.
- [17] DELANAYE P, COHEN E P. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 110(1): c48-c53.
- [18] CORESH J, EKNOYAN G, LEVEY A S. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(11): 2811-2812.
- [19] STEVENS L A, CORESH J, FELDMAN H I, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(10): 2749-2757.
- [20] PIÉRONI L, DELANAYE P, BOUTTEN A, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(23-24): 2070-2075.
- [21] BJÖRK J, GRUBB A, LARSSON A, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(3): 403-414.
- [22] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [23] POTTTEL H, HOSTE L, DUBOURG L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(5): 798-806.
- [24] DELANAYE P, CAVALIER E, MAILLARD N, et al. Creatinine calibration in NHANES: is a revised MDRD study formula needed? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(4): 709.
- [25] SELVIN E, MANZI J, STEVENS L A, et al. Calibration of serum creatinine in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 1988-1994, 1999-2004 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(6): 918-926.
- [26] BOUTTEN A, BARGNOUX A S, CARLIER M C, et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 419: 132-135.
- [27] WHITE C A, RULE A D, COLLIER C P, et al. The impact of interlaboratory differences in cystatin C assay measurement on glomerular filtration rate estimation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(9): 2150-2156.
- [28] DELANAYE P, PIERONI L, ABSHOFF C, et al. Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 398(1-2): 118-124.
- [29] GONZÁLEZ-ANTUNA A, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ P, OHLENDORF R, et al. Determination of cystatin C in human serum by isotope dilution mass spectrometry using mass overlapping peptides [J]. *J Proteomics*, 2015, 112: 141-155.
- [30] DELANAYE P, CAVALIER E, RADERMECKER R P, et al. Estimation of GFR by different creatinine- and cystatin-C-based equations in anorexia nervosa[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 71(5): 482-491.
- [31] KNIGHT E L, VERHAVE JC, SPIEGELMAN D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1416-1421.
- [32] SCHEI J, STEFANSSON V T, MATHISEN U D, et al. Residual associations of inflammatory markers with eGFR after accounting for measured GFR in a community-based cohort without CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 280-286.
- [33] STEVENS L A, SCHMID C H, GREENE T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 652-660.
- [34] NAOUR N, FELLAHI S, RENUCCI J F, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(12): 2121-2126.
- [35] FRICKER M, WIESLI P, BRÄNDLE M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5): 1944-1947.
- [36] LARSSON A, AKERSTEDT T, HANSSON L O, et al. Circadian variability of cystatin C, creatinine, and glomerular filtration rate (GFR) in healthy men during normal sleep and

- after an acute shift of sleep[J]. *Chronobiol Int*, 2008,25(6): 1047-1061.
- [37] LEVEY A S, BOSCH J P, LEWIS J B, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group[J]. *Ann Intern Med*, 1999,130(6):461-470.
- [38] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. *Nephron*, 1976,16(1): 31-41.
- [39] BOUQUEGNEAU A, VIDAL-PETIOT E, MORANNE O, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016,81(2):349-361.
- [40] BOUQUEGNEAU A, VIDAL-PETIOT E, VRTOVSNIK F, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28 Suppl 4:IV 122- IV 130.
- [41] LEMOINE S, GUEBRE-EGZIABHER F, SENS F, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014,9(4):720-727.
- [42] FROISSART M, ROSSERT J, JACQUOT C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005,16(3):763-773.
- [43] ANDRASSY K M. Comments on KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013,84(3):622-623.
- [44] BENGHANEM GHARBI M, ELSEVIERS M, ZAMD M, et al. Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid "over"- and "under"-diagnosis of CKD [J]. *Kidney Int*, 2016,89(6):1363-1371.
- [45] ERIKSEN B O, INGEBRETSEN O C. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age[J]. *Kidney Int*, 2006,69(2): 375-382.
- [46] ERIKSEN B O, INGEBRETSEN O C. In chronic kidney disease staging the use of the chronicity criterion affects prognosis and the rate of progression[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(10): 1242-1248.
- [47] GLASSOCK R, DELANAYE P, EL NAHAS M. An age-calibrated classification of chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2015,314(6):559-560.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军