·临床应用·

恶性肿瘤患者肾功能指标的临床应用评价*

周云丽 张 鹏 张 伟 师 越 周 伟 李悦国 左 铎

摘要 **目的:**探讨血清肌酐(Cr)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cys C)、尿素(Urea)、β2-微球蛋白(β2-MG)、基于血清Cr的估计肾小球滤过率(glomerular filtration rate ,GFR)、联合血清Cys C和Cr的估计GFR对恶性肿瘤患者肾功能损害的临床诊断应用价值。**方法:**收集145例恶性肿瘤患者血清和尿液标本,检测其血清的Cr、Cys C、Urea、β2-MG和尿中Cr的浓度;以内生肌酐清除率计算cGFR,基于血清Cr及联合血清Cys C和Cr计算mGFR和uGFR,并进行比较分析。**结果:**血清Cys C和β2-MG在肾功能损害的各期均较正常对照有明显升高(P<0.05),血清Urea在Ⅱ期时开始显著升高(P<0.05),而血清Cr在Ⅲ期时才显著升高(P<0.05);在肾功能损害的Ⅰ~Ⅲ期患者中,Cys C的异常率显著高于血清Cr;mGFR和uGFR两种肾小球率过滤估计方法与cGFR相关性良好,uGFR与cGFR的一致性高于mGFR,偏差小于mGFR。**结论:**血清Cys C和β2-MG检测有利于对恶性肿瘤患者肾功能损害早期诊断,联合血清Cys C和Cr计算的uGFR对恶性肿瘤患者肾功能损害的临床诊断有良好的应用价值。

关键词 肿瘤 肾小球滤过率 半胱氨酸蛋白酶抑制剂C 肌酐

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.04.009

Evaluation of the Clinical Application of Renal Function Parameters in Malignant Tumor Patients

Yunli ZHOU, Peng ZHANG, Wei ZHANG, Yue SHI, Wei ZHOU, Yueguo LI, Duo ZUO

Correspondence to: Yunli ZHOU, E-mail: zhouyunli_911@yahoo.com.cn

Clinical Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

This work was supported by Scientific Foundation of Tianjin Health Bureau (No.2011k277)

Abstract **Objective:** To explore the value of serum Creatinine (Cr), Cystain c (Cys C), Urea, β2 microglobulin (β2 - MG), Serum Creatinine, and the CystatinC-based estimated glomerular filtration rate (eGFR) in diagnosing renal dysfunction in malignant tumor patients. **Methods:** The levels of Serum Cr, Cys C, Urea, β2-MG, and Cr from the 24 h urine and serum of 145 malignant tumor patients were assayed. CCr was calculated using the Cockcroft - Gault equation, and the calculated GFR was called cGFR. Cr of the tumor patients was determined by a modified and simplified equation of the modifcation of diet in renal disease to calculate eGFR, and the result was called mGFR. The eGFR equation calculated based on the joint outcome of serum CysC and Cr levels was called uGFR. **Results:** Significant increases in CysC and β2-MG were observed in each stage of renal function impairment in these patients compared with the normal controls ($P < 0.05$). Serum Urea obviously increased at beginning of Stage II ($P < 0.05$), and serum Cr was insignificantly increased until Stage III ($P < 0.05$). The rate of abnormity of CysC remained higher in Stage I to III patients with renal function impairments compared with serum Cr in the same patients. A good correlation existed between the evaluations for both mGFR and uGFR and cGFR, although a deviation was observed. The concordance was higher between uGFR and cGFR than between uGFR and mGFR, and the accuracy between uGFR and cGFR was better than between uGFR and mGFR. **Conclusion:** The detection of serum CysC and β2-MG is favorable for the early diagnosis of the renal function impairments in malignant tumor patients. A satisfactory applicable value was found in the clinical diagnosis of uGFR for renal impairment based on the outcome of joint serum CysC and Cr levels.

Keywords Tumor; Glomerular filtration rate; Cystatin C; Creatinine

恶性肿瘤已成为危害人类生命健康的主要杀手。除了泌尿系统本身恶性肿瘤的生长对肾功能会造成损害外,其他部位恶性肿瘤的转移、浸润、代谢异常、化疗、手术治疗等多种原因均可造成恶性肿瘤患者肾功能的损伤。因此恶性肿瘤患者肾功能损伤早期发现和对损伤程度的正确评估,对恶性肿瘤患者的准确及时治疗具有重要意义[1]。

临床可用于评价肾功能的血清标记物很多,大体可分为两类1)外源性标记物:如菊粉和放射性核素物质(^{125}I-Io、^{51}Cr-EDTA、^{99m}TC-DTPA等)[2];2)内源性标记物:如Urea、Cr和一些低分子量蛋白质Cys C、β2-MG、α1-微球蛋白、视黄醇结合蛋白等。内源性

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院检验科,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060)

*本文课题受天津市卫生局基金项目(编号:2011k277)资助

通信作者:周云丽 zhouyunli_911@yahoo.com.cn

标记物是临床最常用的评价肾功能的血清学指标。肾小球滤过率(glomerular filtration rate ,GFR)是指在一定时间内通过肾小球滤过的血浆量,是评价肾功能的重要指标。内生肌酐清除率(creatinine clearance, CCr)一直是临床评价肾功能的"金标准",但由于需要收集和准确记录24 h尿量,给临床应用带来较大困难,因此国内外学者应用血肌酐浓度和人口统计学特征开发了一系列的GFR评估方程,其中美国肾脏病基金会制定肾脏病生存质量指导(kidney disease outcome quality initiative,K/DOQI)建议成人可以应用肾脏病膳食改良试验(modifcation of diet in renal disease,MDRD)公式[3]研究开发的方程计算GFR,产生了基于血清Cr的估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)计算公式,另外国外学者还根据Cys C在近端肾小管上皮细胞被完全分解代谢,不再重返血流,也不被肾小管上皮细胞分泌等特点,也开发了联合Cys C和血清Cr的eGFR方程。本研究即对血清Cr、Cys C、Urea和β2-MG,以及基于血清Cr的eGFR、联合Cys C和血清Cr的eGFR对恶性肿瘤患者肾功能损伤的临床应用价值进行分析研究并作出评价。

1　材料和方法

1.1　材料

1.1.1　临床资料　天津医科大学附属肿瘤医院2010年12月至2011年5月收治的145例恶性肿瘤患者(其中肾癌患者65例,乳腺癌患者45例,肺癌患者35例),患者均已接受过手术或放、化疗及生物靶向治疗,入选病例均符合美国肾脏病基金会2002年发表的肾脏病指南(K/DOQI)诊断标准:1)肾脏损伤(肾脏结构或功能异常)≥3个月,伴或未伴有肾小球滤过率(GFR)下降,肾脏病理学检查异常或肾脏损伤(血、尿成分或影像学检查异常);2)GFR持续<60 min/1.73 m^2的时间≥3个月,有或无肾脏损伤证据。符合其中一项即可。所有患者均经检查排除糖尿病和原发肾脏病史,排除致急性肾功能恶化因素、水肿、肢体缺如及心功能不全。为排除年龄对肾功能的影响,入选恶性肿瘤患者仅选取65岁以下者,其中男性70例,女性75例,年龄32~63岁,平均年龄51.86岁。以CCr计算的cGFR为依据,按照K/DOQI指南的慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的分期标准将患者分为5期:Ⅰ期肾功能正常,GFR≥90 mL/min/1.73 m^2;Ⅱ期肾功能轻度损害, GFR 60~89 mL/min/1.73 m^2;Ⅲ期肾功能中度损害, GFR 30~59 mL/min/1.73 m^2;Ⅳ期肾功能重度损害, GFR 15~29 mL/min/1.73 m^2;Ⅴ期肾功能衰竭,GFR<15mL/min/1.73 m^2。血清检测指标的对照选取100例健康献血员,其中男性53例,女性47例,年龄22~38岁,平均年龄26.7岁。

1.2.2　标本收集　清晨采集禁食12 h的入选恶性肿瘤患者空腹外周静脉血,静置2 h后3 000 r/min离心5 min;同天收集患者24 h尿液,准确记录总尿量。健康献血员的空腹外周静脉血取自天津市中心血站。

1.2　方法

1.2.1　检测指标与方法　血清Cys C采用透射免疫比浊法测定,试剂由上海荣盛药业有限公司提供;血清Cr和尿Cr采用罗氏酶法测定(肌酐检测试剂结果可溯源至同位素稀释质谱法(IDMs),试剂盒由上海荣盛药业有限公司提供;血清尿素(Urea)采用脲酶紫外速率法,试剂由上海复星长征医学科学有限公司提供;血清β2-微球蛋白(β2-microglobulin,β2-MG)采用透射免疫比浊法测定,试剂由Spinreact公司(西班牙)提供。所有项目的检测仪器均为Hitachi 7600全自动生化分析仪。

1.2.2　相关指标的计算方法　1)内生肌酐清除率(Ccr)计算GFR(设为cGFR),计算采用Cockcroft-Gault公式:cGFR=[尿肌酐(μmoL/L)×24h尿量(mL)×0.001 2]/[血清Cr(μmoL/L)/1.73(mL/min/m^2)×BSA×(女性×0.82)];体表面积(body surface area,BSA)(m^2)=0.007 184×体质量$(kg)^{0.425}$×身高$(cm)^{0.725}$2)采用依据文献发表的适用中国人的改良简化的MDRD方程计算基于SCr的eGFR(设为mGFR)[4]。

男性:$mGFR=175\times Scr^{-1.154}\times 年龄^{-0.203}\times 0.827$;

女性:$mGFR=175\times Scr^{-1.154}\times 年龄^{-0.203}\times 0.742\times 0.827$ 2

3)依据2008年美国CKD Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)[5]开发的联合Cys C和血清Cr计算得出的eGFR参考方程(设为uGFR)。

男性:$uGFR=177.6\times Scr^{-0.65}\times Cys\ C^{-0.57}\times 年龄^{-0.20}$

女性:$uGFR=177.6\times Sc^{r-0.65}\times Cys\ C^{-0.57}\times 年龄^{-0.20}\times 0.82$

1.2.3　相关指标的评价方法

依据K/DOQI指南进行偏差及准确性分析:偏差=各方法估计值-cGFR,负值代表低估参考值,正值代表高估参考值;方差分析法比较mGFR和uGFR在肾功能不同分期偏离参考值程度的大小;mGFR和uGFR落入参考值cGFR±15%,cGFR±30%,cGFR±50%的患者百分数代表各方法的准确性,计算该百分数,并进行χ^2检验;Bland-Altman作图法计算mGFR和uGFR与cGFR的一致性限度:一致性限度=mGFR/uGFR与cGFR偏差的95%CI参考值范围。事先定义一致性限度可接受的专业值为60 mL/min/1.73m^2(依据K/DOQI指南推荐)。将mGFR/uGFR与cGFR的偏差和二者的平均值进行回归,回归线与X轴的斜率代表各方法偏离参考值的程度,斜率越大偏差越大。回归线与Y轴截距代表各方法的精确度,宽度越大代表该方法的精确度越差。

1.3 统计学方法

血清Cr、Cys C、Urea和β2-MG检测结果用均数±标准差表示，测定结果的比较采用方差分析和χ^2检验。以内生肌酐清除率计算的cGFR为参考标准，mGFR和uGFR与cGFR的比较采用Pearson相关分析；统计学处理使用SPSS 19.0统计学软件包，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤患者不同cGFR分期中Cys C、血清Cr、Urea和β2-MG的测定结果比较

145例恶性肿瘤伴发慢性肾功能不全的患者根据cGFR分为5期，与正常对照比较，各期和Cys C、Urea和β2-MG均随肾功能分期的增加而升高，但变化趋势不同（表1）。方差分析显示血清Cys C和β2-MG在各期均较正常对照有明显升高（$P<0.05$）；血清Urea在Ⅱ期时开始显著升高（$P<0.05$），而血清Cr在Ⅲ期时才显著升高（$P<0.05$）。

表1 不同cGFR组Cys C、Scr测定值（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Results of the Cys C and serum Cr detection in different renal function stages of malignant tumor patients

cGFR mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	分期	n	CysC/mg·L^{-1}	Serum Cr/μmoL·L^{-1}	Urea/mmoL·L^{-1}	β2-MG/mmoL·L^{-1}
正常对照	–	100	0.78 ± 0.22	62.25 ± 29.38	4.56 ± 1.57	1.76 ± 0.71
≥90	Ⅰ	34	1.08 ± 0.29*	58.12 ± 13.85	4.96 ± 1.89	3.18 ± 0.92*
60 ~ 89	Ⅱ	51	1.46 ± 0.29**	78.41 ± 13.61	6.36 ± 1.99*	3.66 ± 0.94**
30 ~ 59	Ⅲ	32	3.09 ± 2.15**	109.18 ± 30.75**	8.68 ± 2.98*	6.89 ± 3.44**
15 ~ 29	Ⅳ	18	3.59 ± 1.43**	166.13 ± 62.62**	13.36 ± 4.93**	6.72 ± 3.71**
<15	Ⅴ	10	8.58 ± 1.18**	431.60 ± 82.48**	21.70 ± 4.39**	22.55 ± 2.71**

*：$P<0.05$，**：$P<0.0$ 1

2.2 不同cGFR分期的恶性肿瘤患者血清Cys C与血清Cr的异常率比较

将试剂说明书推荐的血清Cr和血清Cys C参考范围上限（Cr：115 μmoL/L，Cys C：1.03 mg/L）设定为cut-off值用于异常率的计算，高于cut-off值的结果判断为异常，不同cGFR分期的恶性肿瘤患者血清Cys C与血清Cr的异常率比较，结果见表2。结果显示：在cGFR≥90 mL/min的Ⅰ期患者，34例患者中有20.6%的患者Cys C测定值≥1.03 mg/L，而血清Cr无一例异常。当cGFR≤29 mL/min时，Cys C和血清Cr的异常率均为100%；在cGFR为30 ~ 59 mL/min的Ⅲ期患者组，Cys C和血清Cr异常率为71.9%和28.1%，2个异常率的差异有统计学意义（$P<0.05$）；在cGFR为60 ~ 89 mL/min值的Ⅱ期患者组，Cys C异常率为54.9%，而血清Cr的异常率却为0，Cys C的异常率显著高于血清Cr（$P<0.01$）。

2.3 mGFR和uGFR与cGFR在恶性肿瘤患者中的比较

经Pearson相关分析，入组患者mGFR和uGFR与cGFR之间均呈正相关（$P<0.05$），其中uGFR相关系数（0.93）略高于mGFR的相关系数（0.91）（表3）。在两种方法准确性比较中，mGFR和uGFR在cGFR±15%，cGFR±30%，cGFR±50%范围的百分数分别见表3。将GFR估计值在cGFR±30%的百分数进行χ^2检验，结果显示uGFR在cGFR±30%百分数大于mGFR。Bland-Altman分析显示uGFR与cGFR的一致性较好在可接受范围（60 mL/min/1.73 m^2），mGFR与cGFR的一致性较差，uGFR与cGFR的一致性优于mGFR（表4）；将mGFR和uGFR与cGFR参考值的偏差和二者的平均值进行回归分析，结果显示在两种方法中uGFR与cGFR比较X轴的斜率更接近于0，uGFR的偏差小于mGFR（表4，图1，2）。

表2 不同肾功能分期恶性肿瘤患者Cys C和血清Cr的异常率比较

Table 2 Comparison of the rate of abnormality between serum Cys C and Scr in malignant tumor patients with different renal function stages

cGFR mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	分期	例数	Cys C异常率	Scr异常率
≥90	Ⅰ	34	7(20.6)*	0(0)
60 ~ 89	Ⅱ	51	28(54.9)*	0(0)
30 ~ 59	Ⅲ	32	23(71.9)*	9(28.1)
15 ~ 29	Ⅳ	18	18(100.0)	18(100.0)
<15	Ⅴ	10	10(100.0)	10(100.0)

*：$P<0.05$（与同期Scr异常率比较）；（）内为%

表3　mGFR，uGFR与cGFR的相关性和准确度比较

Table 3　Comparison of the relevance and accuracy between mGFR and cGFR and between uGFR and cGFR

方法	eGFR	r	准确度		
			±15%	±30%	±50%
mGFR	95.10±48.09	0.91	35.3	69.1	91.2
uGFR	76.06±39.53	0.93	38.2	77.9	92.1

表4　mGFR，uGFR与cGFR的一致性、偏差、精确度比较

Table 4　Comparison of the concordance, deviation, and precision between mGFR and cGFR and between uGFR and cGFR

方法	一致性限度	回归线与X轴的斜率*		回归线与Y轴的截距**	
		斜率	95%CI	斜率	95%CI
mGFR	−20.3～61.0	0.225	0.143～0.307	−1.255	−9.08～6.60
uGFR	−25.9～28.6	0.003	−0.066～0.072*	1.107	−4.78～6.99

*:X轴的斜率代表GFR估计值与参考值的偏差,斜率越小,偏差越小。**:Y轴代表GFR估计值与参考值的精确度,数值越小精确度越高,回归线斜率代表各方法偏离参考值的程度,与cGFR比较$P<0.05$

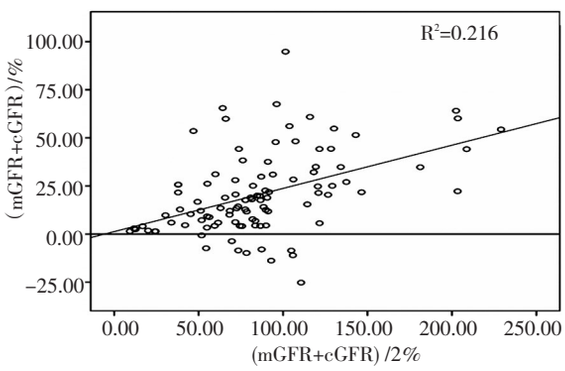

图1　mGFR与cGFR的一致性Bland-Altman图示

Figure 1　Accordance between mGFR and cGFR using Bland－Altman plots

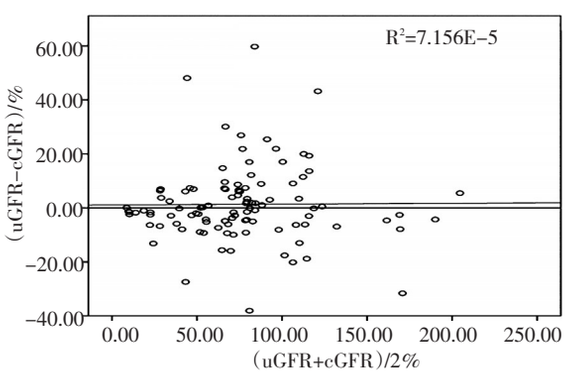

图2　uGFR与cGFR的一致性Bland-Altman图示

Figure 2　Accordance between uGFR and cGFR using Bland-Altman plots

3　讨论

肾脏肿瘤已成为肾功能损伤的一大危险因素之一,目前美国有接近1 900万的成年人处于肾脏肿瘤疾病的早期,到2030年预计美国将有超过200万人口接受肾脏肿瘤切除术和透析[6-8];另外,恶性肿瘤患者在疾病进展及治疗中由于出血、腹泻、呕逆、腹腔积液等症状,造成肾脏排泄功能障碍,使氮质及其他代谢产物在体内潴留,引起水电解质紊乱,酸碱平衡失调产生尿毒症的表现;再者,顺铂(DDP)是肺癌等恶性肿瘤具有代表性的肾毒性化疗药物,尤其在用药剂量较大时可能造成严重肾功能损害,而肾组织中铂的蓄积则是引起肾损害的决定性因素,资料显示因为当GFR<60 mL/min时,DDP的剂量需减半[9-10]。

Urea是最早评价肾功能损害的内源性标志物,但其含量受肾血流量、高蛋白饮食、消化道出血、发热、感染、大面积烧伤、创伤、尿路梗阻、严重浮肿等多种因素影响。β2-MG是一种低分子的蛋白质,血循环中的β2-MG浓度与任何生理状况不相关,且不受身高、性别、年龄、饮食、肌肉含量影响[11],是反映肾功能损害的较好指标,但其在一些恶性肿瘤中会出现明显增高,因此会干扰恶性肿瘤患者肾功能损害的判定。肌酐是分子量113D的氨基酸衍生物,可从肾小球自由滤过,在正常情况下可大致反应肾小球滤过率能力,但是肌酐水平还受年龄、性别、种族、体表面积、肌肉量、营养状况、饮食和药物(如甲氧苄氨嘧啶、西咪替丁、酮酸和某些头孢菌素的影响[12];Cys C是由122个氨基酸组成的13.3 kD的非糖基化的碱性蛋白质,产生速率恒定,不受年龄、性别或肌肉量的影响,可从肾小球自由滤过,在近端肾小管完全重吸收和分解代谢,只有很少部分排入尿液,被认为足优于血清肌酐的GFR的标志。在以cGFR为参考值判定的不同肾功能分期中,血清Cr和Urea、Cys C和β2-MG的变化,结果显示:相对于健康对照,Cys C和β2-MG在肾功能损伤的Ⅰ期即出现升高,并随着肾功能损害的加重相应更高,显示了与GFR的良好相关性及对恶性肿瘤患者肾功能早期损害的诊断价值;而血清Urea和Cr的浓度则分别在肾功能损害的Ⅱ期和Ⅲ期才出现显著的与肾功能损害同步升高,肾功能损害早期则无明显异常。蔡讯等[13]对恶性肿瘤患者接受DDP为基础的化疗研究中,均发现应用Cys C评价早期肾功能损害较Scr更为敏感,切与GFR的相关性更好。由此可见,恶性肿瘤患者血清Cys C和β2-MG对早期肾功能损害的灵敏度要高于血清Cr和Urea,而Cys C相对于β2-MG受肿瘤本身以及治疗的影响较小,因此更能早期反映恶性肿瘤患者肾小球滤过率的变化,从而判断恶性肿瘤患者早期肾功能的损伤。

国内外学者应用血清Cr浓度和人口统计学特征开发了一系列的GFR评估方程,其中K/DOQI建议成

人可应用MDRD研究开发的方程和Cockcrofl-Gault方程计算GFR。但是无论是MDRD方程还是Cockcrofl-Gault方程，在方程开发及验证时入选的患者均为美国人，而相同的血肌酐水平对不同种族CKD患者GFR是不同的。因此2006年全国肾小球滤过率课题协助组应用684例中国CKD患者的相关资料修正简化MDRD方程，得到更适合我国CKD患者应用的改良简化MDRD方程。而本研究借鉴修正简化MDRD方程来观察此方程是否适用肾脏肿瘤患者肾功能的评价。血中Cys C水平不受炎症、饮食、体质量以及肝功能变化的影响，因此国外学者根据Cystatin C的特点也开发了许多GFR评估方程。大量研究对Cys C和肌酐作为GFR的标志物的优劣进行比较，横断面研究显示在慢性肾功能不全时Cys C比SCr更敏感[14]。本研究以内生肌酐清除率测定的GFR为参考标准，评估改良后的简化MDRD基于血肌酐水平的方程，并重点评价2008年美国CKD-EPI开发的基于血清Cys C水平联合肌酐的方程，了解基于血清Cys C和血清Cr水平的联合方程的优越性，从而提供临床选择更合适的GFR评估方法。本研究比较了在cGFR不同分期中Cys C和血清Cr的异常率，两者异常率的比较显示：在恶性肿瘤患者肾功能损伤的早期（Ⅰ～Ⅱ期），Cys C异常率显著高于血清Cr；在肾功能损害的Ⅲ期仍有显著性差异，Cys C异常率远高于血清Cr；只有当cGFR为30～59 mL/min以下时，也就是肾功能受损的中晚期以后，血清Cr的异常率才与Cys C的异常率无统计学意义差异，这进一步证实了Cys C是恶性肿瘤患者肾功能早期损害的敏感检测指标。随后本研究进一步比较了发生肾功能损害的肾功能恶性肿瘤患者基于血清Cr的mGFR和基于血清Cys C联合Cr的uGFR，结果显示：mGFR和uGFR与cGFR的相关性均较好（相关系数r分别为0.91和0.93），但uGFR与cGFR的相关性和准确性均高于mGFR；uGFR与cGFR的一致性限度未超过事先规定的专业界限值60 mL/min/1.73 m^2，而mGFR则超过了界限值，uGFR与cGFR的一致性要好于mGFR；uGFR的精密度更是优于mGFR，偏差小于mGFR。，以内生肌酐清除率测定的cGFR为参考标准，改良后的基于中国人的简化MDRD方程和基于Cys C联合血清Cr的GFR评估方程计算的uGFR，对恶性肿瘤患者肾功能的损害评价均据有较好的临床诊断价值，两种方法均只需对患者进行血清测定，相对于cGFR的测定简便易行，且准确度较高，可在临床恶性肿瘤患者的常规肾功能检测中推广使用。

本研究中的uGFR方程虽由美国开发，但应用于中国天津地区恶性肿瘤患者的肾功能损害评价，也显示了较高的准确性，相信随着对中国人群uGFR方程的修正和完善，基于中国人群的uGFR方程将成为更有前景的临床恶性肿瘤患者肾脏GFR的评估方程，应用于患者的肾功能诊断，为临床治疗提供及时、方便、准确的参考。

参考文献

1 Kleber M, Cybulla M, Bauchmuller K, et al. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice[J]. Ann Oncol, 2007, 18(5): 950–958.

2 Blauox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the radionuclidesin nephrourology committee on renal clearance[J]. J Nucl Med,2010, 37(11): 1883–1890.

3 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. For the modification of diet in renal disease study group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine:a new prediction equation [J]. Ann Int Med, 1999, 130(6): 461–470.

4 Gretz N, Schock D, Sadick M, et a1. Bias and precision of estimated glomerular filtration rate in children[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(2): 167–169.

5 Erlandsehn EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum eystatin C and serum ereatinine in adults[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 36: 393–397.

6 宋先璐,聂　军.泌尿男生殖系恶性肿瘤发病和构成情况分析[J].南方医科大学学报,2007,27(5):727–729.

7 Petrolla AA, Madennan GT. Renal eell carcinoma associated with end stage renal disease[J]. J Urol, 2006, 176(1): 345–348.

8 Chiang YJ, Wang HH, Liu KL, et a1. Hepatocellular carcinoma following renal transplantation:experience in northern Taiwan[J]. Transplant Proc,2008,40(7):2397–2399.

9 Gonzalez–vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, et a1. The renal pathology in clinical trials of cis–platinum (Ⅱ) diamminedichloride[J]. Cancer, 1997, 39(4): 1362–1371.

10 Patterson WP, Reams GP. Renal toxicities of chemotherapy[J]. Semin Oncol, 1992, 19(5): 521–528.

11 Bökenkamp A, Laarman CA, Braam KI, et al. Effect of corticosteroid therapy on low–molecular weight protein markers of kidney function [J]. Clin Chem, 2007, 53(12): 2219–2221.

12 Fawaz A, Badr KF. Measuring filtration function in clinical practice[J]. Curr Opin Nephro Hypertens, 2006, l5(6): 643–647.

13 蔡　讯,薛　鹏,宋卫峰,等. 血清胱抑素C测定在恶性肿瘤化疗患者肾功能评价中的地位[J].肿瘤,2010,30(12):1033–1037.

14 Pucci L, Trisconia S, Lucchesi D. Cystatin C and estimates of renal function:searching fora better measure of kidney function in diabetic patients[J]. Clin Chem, 2007, 53(3): 480–488.

（2011–10–15收稿）
（2011–12–10修回）
（郑莉校对）