专家述评

早产儿急性肾损伤早期预测及远期随访

董文斌，杨　漾，章　容
西南医科大学附属医院 新生儿科（泸州 646000）

【摘　要】由于早产儿出生时肾脏尚未发育完全，且易受到母体等因素干扰，对于早产儿急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）尚无明确的诊断“金标准”，不论是2004年的RIFLE（risk，injury，failure，loss，end stage renal disease，RIFLE）分级诊断标准、2007年的急性肾损伤网络（Acute Kidney Injury Network，AKIN）还是2012年的改善全球肾脏疾病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）参考标准，均以血清肌酐（serum creatinine，Scr）增高或尿量（urine output，UOP）减少作为基准。诊断AKI的传统肾功能指标不仅是一种有创性操作，而且存在时间延迟，故仅依据血清肌酐及尿量显然不合理。近年来，随着人们对早产儿AKI及其远期并发慢性肾脏病（chronickidney diseae，CKD）认知的提高，许多早期预测及远期随访的方法逐渐在早产儿中运用。本文主要对早产儿的肾发育、AKI的早期肾脏损伤标志物及远期并发症随访等进行评述，以供相关专业人员开展基础与临床研究提供参阅、借鉴。

【关键词】早产儿；急性肾损伤；早期预测；远期随访
【中图分类号】R72　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.003

Early prediction and long-term follow-up of acute kidney injury in preterm infants

DONG Wenbin，YANG Yang，ZHANG Rong
Department of Neonatology，the Affiliated Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

【**Abstract**】Since the kidney of preterm infants is not fully developed at birth and susceptible to maternal factors，there is no clear “gold standard” for the diagnosis of acute kidney injury（AKI）in preterm infants，whether RIFLE（risk，iniury，failure，loss，end stage renal disease）in 2004，AKIN（Acute Kidney Injury Network）in 2007 or KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）reference standard in 2012，all based on increased serum creatinine（Scr）or decreased urine output（UOP）. The traditional renal function index of AKI is not only an invasive operation but also has a time delay，so it is obviously unreasonable to only rely on serum creatinine and urine volume. In recent years，with the improvement of the cognition of premature infants about AKI and its long-term complicated chronic kidney disease（CKD），many methods of early prediction and long-term follow-up methods have been gradually applied in preterm infants. This paper mainly reviewed the renal development，early kidney injury markers of AKI and the follow-up of long-term complications，in order to provide reference for related professionals to carry out basic and clinical research.

【**Key words**】Preterm infants；Acute kidney injury；Early prediction；Long-term follow-up



专家简介：董文斌，西南医科大学儿科学系主任，附属医院新生儿科主任，二级教授，博士研究生导师，享受国务院特殊津贴专家，“天府青城计划”天府名医，四川省学术和技术带头人，四川卫生健康领军人物，四川卫生健康有突出贡献的中年专家，中华医学会儿科学分会新生儿学组委员，中国医师协会新生儿医师分会委员和呼吸专业委员会委员，四川省医学会儿科专委会副主任委员、围产医学专业委员会副主任委员、新生儿学组副组长，四川省医师协会新生儿科医师分会副会长，《中国当代儿科杂志》《中华新生儿科杂志》《重庆医学》《西南医科大学学报》等杂志编委。对新生儿危重疑难病症的诊治和监护具有丰富的理论知识和实践经验，尤其对新生儿窒息后多器官损害、高氧导致早产儿肺损害的机制和防治有较深入的研究。承担国家自然科学基金、国家卫健委、中华儿科基金、四川省杰出青年基金等科研课题30余项，获省市科技进步奖7项次。发表学术论文200余篇（中文核心期刊80余篇，Medline收录50余篇，SCI收录40余篇）。作为主编、编委编写医学专著17部。培养硕士研究生80余人。E-mail：dongwenbin2000@163.com

急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）是由于多种原因所导致的以尿量改变、电解质紊乱、酸碱失衡及代谢产物难以排出等为主要表现的一类临床综合征，其本质是肾功能急剧下降甚至丧失[1]。在整个新生儿重症监护室（neonatal intensive care unit，NICU）中的平均发病率约为30%[2]。一项多中心研究显示，出生胎龄为22～28周、29～35周及36周以上早产儿的AKI发生率分别为48%、18%和37%[3]。与肾功能正常的早产儿相比，罹患AKI的早产儿病情更严重、住院时间更长甚至死亡率更高，即使存活下来其残留远期肾脏损害的可能性亦越大[4-5]。在出生胎龄＜29周的婴儿中，Scr水平上升0.3 mg/dL可以较好的预测死亡率[6]。此外，新生儿时期发生AKI亦是儿童期出现慢性肾脏病

基金项目：国家自然科学基金（81571480）；四川省科技厅重大科技专项（22ZDYF1470）；泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目（2020LZXNYDJ03）
引用本文：董文斌，杨漾，章容. 早产儿急性肾损伤早期预测及远期随访[J]. 西南医科大学学报，2023，46（3）：196-202. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.003

（chronickidney diseae，CKD）的危险因素[7]。因此在临床工作中早期识别AKI并防治其远期不良预后，是目前早产儿救治及生存质量提高的关键。基于国内至今未见高级别相关研究报告，因此，本文就早产儿的肾发育、AkI的早期肾脏损伤标志物及远期并发症随访方法等研究进展做一评述，以供相关专业人员开展基础与临床研究参阅、借鉴。

1 肾脏发育与AKI

肾脏发育主要起源于中胚层，其发育分为前肾、中肾和后肾三个进程，前肾和中肾在发育中逐渐消失，只有后肾最终形成功能性肾脏[8]。前肾在妊娠3周时主要由简单小管组成，在妊娠4周时，前肾的尾部发育为中肾[9]。中肾退化后形成中肾管（也称沃尔夫管），其衍生产生输尿管芽在妊娠5周时以放射状侵入后肾间质，在近端反复分支形成肾盂、肾盏等集合管系统，在远端逐渐延伸成为输尿管连接膀胱，后肾间质则接受来自输尿管芽的信号，使间充质细胞逐渐转化为肾上皮细胞，分支输尿管芽顶端发出信号诱导肾单位祖细胞形成肾单位（包括肾小球、近端和远端小管），逐步发育形成肾脏[9-12]。因此，分支输尿管芽与间充质细胞的相互作用在一定程度上决定了肾单位的数目和生成时间[13]。肾单位在妊娠中晚期时呈指数增长，约有60%的肾脏在妊娠晚期时发育，并在妊娠34～36周时结束，正常新生儿出生时肾单位数目从30万到180万不等，而早产儿的肾脏发育在出生后仍可持续40 d左右[14-15]。尿液从妊娠10～12周时开始产生，妊娠20周时胎儿尿量为2～5mL/h，成为羊水的主要来源，约占90%，而后尿量随胎龄增长逐渐增加，到妊娠40周时达到50 mL/h[16]。胎儿的肾血流量仅占心输出量的3%～5%，正常新生儿在出生第1周后可达到10%，直到2岁时才达到成人水平（约占心输出量的20%）[17]。然而，早产儿由于需要足够的心输出量以维持正常功能，肾血流量只有心输出量的3%～4%，肾脏在低灌注状态下极易受到损伤[18]。

由于血容量不足、肾血管收缩或舒张失调，导致继发性循环容量减少而没有肾脏实质改变的肾小球灌注损伤最为常见[19]。但当肾缺血持续时间较长时，肾小管或肾皮质坏死后引起肾实质水肿，最终导致肾脏缺血一再灌注损伤，这与线粒体功能障碍引起的氧化应激有关，早产、产时窒息、持续复苏、机械通气模式不当等因素均可引起氧化应激反应，尤其是在肾脏中[20]。

由于早产儿肾单位数目少，仅有的肾单位为提高肾小球滤过率而代偿性增生，肾髓质区域呈现破坏性生长，即肾皮质区域显著增长、髓质区域增长显著落后[21]。肾小球超滤过状态使得毛细血管内压不断增高，导致肾小球内血压增高，进而出现肥大，同时足细胞代偿性肥大以覆盖扩张的肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM），大量的超滤液直接作用于足细胞使其脱落，进而使得GBM广泛剥离，毛细血管壁黏附于鲍曼氏囊，最终导致肾小球硬化[22]。随着时间的推移，这些破坏不断循环会导致蛋白尿、高血压、血压盐敏感性和CKD[23]。在患有AKI的早产儿中肾小球损伤更为明显，发育过程中的肾小球损伤导致肾单位数目显著减少。肾髓质功能受损与尿液浓缩能力下降存在直接关系[24]，故早产儿AKI常常呈现非少尿性。低出生体重、宫内生长受限和早产是导致肾单位数量减少的最常见原因，并且与其成年后患高血压、蛋白尿和CKD的风险增加有关[25]。

2 早期预测与识别AKI

研究显示，由于母体Scr可以透过胎盘屏障进入胎儿体内，新生儿在生后前几天的Scr水平受到母体影响出现一过性升高，在生后数天至数周内逐渐下降，其清除速率主要取决于胎龄大小[26]。其次，早产儿体内含水量可高达体重的80%，加上肾小管尚未发育成熟，其浓缩能力较差，所以早产儿通常表现为非少尿性[27]。一般情况下，只有在肾小球滤过率下降达到25%～50%时，Scr及UOP才会发生显著变化，因此，在肾脏损伤后的最初24～72 h无法检测到Scr升高[28]。由此可见，目前临床上诊断AKI所采用的“金标准”— Scr升高和UOP减少，难以早期识别AKI。另一方面，由于无法评估早产儿肾脏情况，缺乏检测肾脏发育进展、中断或停止的方法及验证尿液生物标志物的金标准，导致早产儿AKI诊断相对困难[14]。随着对早产儿AKI疾病本身及其严重程度的认识加深，越来越多的研究倾向于在Scr或UOP发生变化之前即早期识别AKI[29]。

2.1 蛋白质组学

目前，较多研究提出蛋白质组学技术可以揭示在Scr变化之前就出现在尿液或血液中的新型生物标志物改变[26]。在早产儿中，胱抑素C（cystatin C，CysC）、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL）、肾损伤分子-1（kidney injury molecule-1，KIM-1）、金属蛋白酶组织抑制因子-2（tissue inhibitors of metalloproteinase-2，TIMP-2）和胰岛素样生长因子结合蛋白-7（iinsulin like-growth factor binding protein-7，IGFBP-7）等被广泛用于AKI的早期预测研究[26,30]。

2.1.1 CysC　CysC是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂，几乎全部被肾小球滤过而排出，且不受性别、年龄或肌肉量等的影响，也不会穿过胎盘因而不受母体影响，能够很好的反映生后早期肾功能情况[31]。血清CysC（serum cystatin C，sCysC）可以反映肾小球滤过率的改变，而尿液CysC（urinary cystatin C，uCysC）浓度随肾小管损伤而

增加，当发生AKI时二者均相应升高[32]。一项对早产儿AKI的27种生物标志物的系统评价及荟萃分析中提到sCysC对早产儿AKI具有较高的诊断准确性（AUC值：0.88～0.97）[30]。ELMAS[33]与EL-GAMMACY等[34]均认为生后第3 d的sCysC可作为患有呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome，RDS）的早产儿发生AKI的早期预测分子。与传统认知相同，NAKASHIMA等[35]认为早产儿在出生第1年的sCysC水平均不受性别及胎龄影响，不同的是，SAEIDI等[36]却认为早产儿CysC受到胎龄及生后年龄影响而不受性别影响，且与胎龄呈负相关。因此，CysC在AKI早期预测值需要进一步研究。

2.1.2 NGAL　NGAL是一种蛋白质，血清NGAL（serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin，sNGAL）和尿液NGAL（urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin，uNGAL）有多种来源，sNGAL主要来源于中性粒细胞的特定颗粒中，经肾小球滤过后被近端小管重吸收，最终在尿液中降解，uNGAL则可能是来自肾小管上皮细胞、中性粒细胞及近端小管重吸收NGAL等的集合[37]。在发生AKI后，Henle袢的粗升支和集合管也是产生NGAL的主要部位[38]。因此，sNGAL可能因肾小球滤过减少而升高，而uNGAL可能因近端小管重吸收减少而升高，并且不同来源的NGAL可以定位肾小管的损伤部位[39]。此外，NGAL还可以将铁输送到近端肾小管，铁反过来上调一种可以保护肾小管的血红素氧合酶-1，其可以通过减少肾小管的凋亡和促进肾小管的增殖来减轻肾损伤的程度及促进肾小管的修复[40]。NGAL在AKI发生后3 h左右就可以被检测到，在6～12 h达到峰值，峰值水平取决于损伤的严重程度[38]。SUCHOJAD等[41]测定了57名早产儿的sNGAL及uNGAL水平，提出体重、胎龄和炎症状态会降低NGAL早期预测AKI的特异性，炎症状态对sNGAL和uNGAL都有显着影响，但不同的是，sNGAL仅取决于炎症状态，uNGAL还与体重及胎龄呈负相关。ELMAS等[32]在出生胎龄为28～32周的非感染、非窒息危重早产儿中发现，uNGAL在肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）和sCr发生变化之前就可以早期检测到肾小管功能障碍，可用作预测生后AKI发展的早期、敏感、非侵入性和独立的生物标志物。一项更新的系统评价显示，uNGAL具有较高的敏感性（77%）、特异性（76%）和AUC值（0.83），对早产儿AKI具有良好的诊断准确性[30]。韩国首尔国立大学的研究人员在早产儿中验证了1 810种尿液蛋白质，发现在出生7 d内NGAL、膜联蛋白A5和蛋白S100-P能够较好识别是否发生AKI，其中uNGAL是预测AKI的良好生物指标（AUC值：0.71），而结合这三种尿液蛋白质可以更好地预测AKI的发生（AUC值：0.932）[42]。DE MUL等[43]发现生后暴露于各种肾损伤的因素下但未患AKI的早产儿uNGAL也会升高，推测这可能存在潜在的肾小管毒性或反映了炎症或缺血过程也会产生NGAL。

2.1.3 KIM-1　KIM-1是一种I型跨膜糖蛋白，在正常情况下呈现低水平，当肾脏缺血或发生中毒性损伤后显著增加，由近端小管细胞分泌到尿液中，增加对凋亡和坏死细胞的吞噬作用，在肾脏恢复和肾小管再生中起到重要作用[38,44]。对成人及胎儿进行尸检发现，KIM-1在室温下不易分解且不会发生死后自溶，表明KIM-1具有高度稳定性[45]。GENC等[46]的研究中尿液KIM-1（urinary kidney injury molecule-1，uKIM-1）可以早期预测早产儿AKI，在生后第7 d uKIM-1水平的升高，提示其死亡风险增加7.3倍，且uKIM-1水平不受性别、胎龄、出生体重、低血压或新生儿危重病例评分等的影响。不同的是，STOJANOVIĆ等[47]的研究显示KIM-1虽然不能早期预测AKI，但KIM-1检测结果阳性的早产儿均出现少尿表现并在随后的24 h内死亡，进而推测KIM-1是AKI早产儿重要的死亡预测因子。TURNER等[48]发现早产儿输血后uKIM-1水平升高，这可能与输血后短暂的肾脏炎症有关系，但无法评估输血与AKI是否有关。

2.1.4 TIMP-2联合IGFBP-7　TIMP-2及IGFBP-7的来源目前尚不清楚，在发生肾损伤后，肾小管细胞进入G1期的细胞周期停滞，一旦发生DNA损伤，TIMP-2联合IGFBP-7可以保护细胞免于分裂并且进行细胞修复。在成人AKI的研究中发现，尿液TIMP-2联合IGFBP-7比迄今为止报道的任何其他生物标志物在预测中度或重度AKI更有潜力[38,49]。CHEN等[50]对早产儿及足月儿两个群体共同研究发现TIMP-2联合IGFBP-7对危重新生儿的严重AKI具有独立的预测价值。WALDHERR等[51]对使用吲哚美辛关闭动脉导管的早产儿的尿液进行多种早期肾损伤标志物检测发现，在发生AKI的早产儿中TIMP-2联合IGFBP-7在sCr升高前24 h就已经升高，可以较为准确的早期预测AKI的发生。

2.2 代谢组学

代谢组学在早诊断、早治疗肾脏疾病和识别特定损伤区域中发挥着重要作用，然而，到目前为止代谢组学在肾脏疾病中的研究及应用较少，其可能比蛋白质组学更好地反映细胞代谢功能的变化[52]。从胎儿转变为新生儿后，肾脏的灌注、功能以及代谢亦随之发生了相应变化，代谢组学可能提供肾损伤信息，为改善新生儿尤其是早产儿的肾脏功能提供了新思路[40]。核磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）及质谱分析（mass spectrometry，MS）是代谢组学最常用的两种方法，NMR可以检测代谢物的分子结构的细节，并具有检测和量化数百种代谢物的潜力，唯一的缺点是灵敏度相对较

低，而MS的精准度及分辨率相对较高，但对于样本的提取要求也更高[53]。

PERRONE等[54]发现早产儿与足月儿的代谢组学不同，在出生时即有显著差异，并提出尿液代谢组学可早期识别在成年后有患病风险的新生儿。而在此之前，ATZORI等[55]就已经提出马尿酸、色氨酸、苯丙氨酸、苹果酸、酪氨酸、羟基丁酸、N-乙酰谷氨酸和脯氨酸等尿液代谢物可以将出生胎龄在23～32周之间与33～36周之间的早产儿区分开来。极低出生体重的早产儿在成年后的尿液代谢组学不对称，二甲基精氨酸剂量可以早期预测肾功能障碍的存在[56]。MERCIER等[57]首次验证了早产儿出生后第2 d的尿液代谢组学，发现可以通过氨酰-t-RNA生物合成相关的代谢物区分有和没有AKI的早产儿，发生AKI的早产儿高香草酸盐水平较高和马尿酸盐水平较低，而在没有AKI的早产儿中氨酰-t-RNA生物合成途径中的代谢物与出生胎龄有关。血清谷胱甘肽S-转移酶Pi可以减少细胞毒物和致癌物质对细胞的损害，此前已有研究表明，尿液中的谷胱甘肽S-转移酶Pi对成人AKI的诊断具有潜在的作用[58]，STOJANOVIĆ等[59]对36名早产儿的血清谷胱甘肽S-转移酶Pi进行测定，发现其在出生后前6 h内的高水平与早产儿的AKI发展和死亡率增加相关。在正常的生理条件下，95%的肉碱在过滤后被重吸收，其代谢平衡由合成的速率、肾脏的重吸收和饮食中摄入的肉碱共同维持，ROMICK-ROSENDALE等[60]发现，极低出生体重的早产儿的尿液肉碱水平似乎比NGAL更稳定，肉碱阳性的早产儿的NGAL、sCr和尿素水平更高，肉碱水平与AKI的其他标志物结合后可能更加敏感、特异、准确的预测早产儿AKI，并推测早产儿尿肉碱增加与近端肾小管重吸收减少有关。此外，代谢组学能够早期识别早产儿是否发生血流动力学显著的动脉导管未闭[61]。在发生脑室内出血的早产儿中尿液代谢组学也会出现变化[62]。

2.3 肾组织氧合

近年来，近红外光谱仪（near-infrared spectroscopy，NIRS）在NICU中较为常用，凭借其无创、方便、快捷及可连续监测的优点成为较为理想化的预测工具。NIRS探头由1个光源和2个光电探测器组成，2个光电探测器分别测量表面组织和深层组织氧合量，可透过大部分皮肤、骨骼及结缔组织的波长约700～1 000 nm的近红外光发出光子散射至局部组织中，未被局部组织中还原血红蛋白和氧化血红蛋白所吸收的光子折返回皮肤光电探测器，用深层路径减去表面路径的光路光子量，则得到局部组织中的光子吸收量，再根据朗伯-比尔定律，利用氧合血红蛋白/（脱氧血红蛋白+氧合血红蛋白）得出局部组织的氧饱和度[63-66]。局部组织微动脉、微静脉与毛细血管的氧饱和度分别占比约为20%、75%、5%，所以局部组织氧合测量结果更接近于静脉血氧饱和度[18]，可以反映局部组织的氧供耗及灌注情况[67]。

肾组织氧合（renal tissue oxygenation，$RrSO_2$）测定是使用NIRS在皮肤表面对肾脏区域进行探测，将探头置于T10～L2后侧的中线右侧，即右肾的胸腰椎投影[68]，也就是肋缘下方与髂棘上方之间的软组织区域，传感器发射端贴近脊柱，探测端环绕于右腰侧[29]。尽管这里是最靠近肾区的位置，但其读数却不如脑组织氧合量准确，因为这里可能是椎旁区域组织氧合的复合物，包括但不限于肌肉、肾脏、肾周脂肪以及一些肠道信号甚至是内脏[69]。另外，传感器探头移位、皮肤水肿、组织积液、胆红素及黑色素等等都可能影响读数。尽管在成人研究中表明，长时间对同一部位进行探测不会造成皮肤损伤，但HYTTEL-SORENSEN等[70]在对极早产儿的脑组织氧合监测研究中观察到皮肤灼伤、压疮和刺激会残留皮肤痕迹。因此，在使用NIRS对局部组织进行测定时，需定时调整探头位置以免发生局部皮肤压伤。

HARER等[71]评估了35例小于32周的早产儿在生后第1周内与$RrSO_2$传统标志物之间的关联，3名发生AKI早产儿前1周的平均$RrSO_2$比未发生AKI者低，且在传统标志物sCr及UOP出现变化之前就已经下降。BONSANTE[67]及DORUM等[72]发现早产儿生后第1 d内$RrSO_2$降低与其生后2～7 d发生AKI有关，因此推测NIRS在预测肾功能具有一定的应用前景。

3 AKI的远期随访

HARER等[73]进行了一项小规模研究，对一部分3～7岁儿童期的VLBW早产儿进行肾功能评估，发现患有肾功能不全的受试者在NICU期间可能存在更高的AKI分期、更频繁的AKI发作、更高的sCr峰值，大部分受试者在5岁时发生肾功能不全，且在身高方面与非AKI组相比存在显着的差异。RAAIJMAKERS等[74]发现，与足月出生的儿童相比，低出生体重的早产儿童在青少年时期的血压更高，患高血压前期或高血压的风险高出5～9倍，并且他们的肾脏体积更小、基于CysC估计的肾小球滤过率更低，但其发病机制并不是RAAS系统介导的。因此，有研究人员建议提高全体新生儿科及儿科医师对肾脏随访的认知，并对在NICU住院期间患有AKI的早产儿加强血压监测及肾脏相关指标随访，以便更好的管理肾脏并发症[75]。

3.1 肾实质超声检测及总肾体积

目前唯一能明确肾单位数量的方法是尸检，但这在临床诊疗中难以实现，而在动物研究以及对小婴儿的尸检结果中显示，总肾体积（total kidney volume，TKV）与肾单位数量具有很好的相关性，可以作为无创

替代测量的方法[76]。在生后早期，胎龄、TKV和平均动脉压三者共同决定肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR），肾实质超声测量出肾脏的长宽及深度，再根据体积 = 长度 × 宽度 × 深度 × 0.523公式计算得出单个肾脏体积大小，左右两个肾脏体积之和即为TKV[77]。KANDASAMY等[78]的研究表明早产儿的肾脏体积较小、肾单位数量较少，在矫正胎龄足月时的GFR与正常足月新生儿相似，这可能是仅有的肾小球超滤过形成的，过度的滤过可能会继续损失肾单位和增加早产儿早发性肾损伤风险。相似的是，BRENNAN等[79]使用肾脏超声首次比较了出生胎龄小于32周的极早产儿与相同妊娠周数的胎儿的肾脏实质厚度，发现纠正胎龄32周的极早产儿的肾实质明显薄于妊娠32周的胎儿，但在37周时两者的肾实质厚度无显著差异，他们推测肾单位数量少和代偿性滤过导致的肾小球和近端小管肥大可能是早产儿在生后肾发生中肾实质追赶生长的原因，但肾实质内的其他间质结构变化情况尚不明确。一项小型研究中发现，极早产儿在生后早期发生AKI会导致肾脏发育不良伴皮质囊肿，并推测肾脏超声检查所提示的肾脏囊性发育不良可能表明肾脏存在不可逆性的实质损害，甚至可以作为提前发现CKD的依据[80]。

3.2 磁共振成像检测

大约有60%的肾脏发育在妊娠晚期时完成，早产儿的肾脏在生后40 d内仍在持续发育，因此宫外肾发生可能是早产儿肾单位形成的一个较为重要的时期。CHARLTON等[81]用新生兔模型来模拟人类早产儿的出生后肾发生，使用阳离子铁蛋白（ferritin cationized，CF）作为磁共振成像（magnetic Resonance Imaging，MRI）的造影剂，来评估肾毒性药物诱导的AKI是否破坏了肾脏发育，他们发现CF可以标记结构“外观”正常但功能不正常的肾小球，并提出阳离子铁蛋白增强-磁共振成像（ferritin cationized enhancement - magnetic resonance imaging，CFE-MRI）可以检测肾单位的功能，有望成为AKI后进展为CKD的生物标志物。PARVIN等[82]的研究亦表明，新生兔在生后的肾持续发育期接触肾毒性药物后，CFE-MRI中显示将有50%的肾小球减少，并伴有明显的肾血管变化。他们认为，CFE-MRI不仅可以在疾病进展期间呈现完整的肾脏结构详细的影像学改变，还可以显示肾小球损伤后其他血管的结构如何变化。目前CFE-MRI在新生兔的肾单位评估中已被证实有潜力，在未来，有望在新生儿尤其早产儿中实现对肾单位的评估。

4 小结

随着早产儿救治能力提高，越来越多的早产儿有机会存活下来，但由于各器官系统组织尚未发育完全，他们的生存易受到威胁，早期识别并预防并发症将有机会提高他们的生存质量。大部分早产儿在出生时肾脏尚未发育完全，在产时及产后易受到各种危险因素的影响而发生AKI，并在远期进展为CKD，本文对早期识别及预测早产儿AKI的肾脏损伤标志物及远期并发症CKD随访的方法进行了评述，期望能为早产儿及其远期的肾功能检测提供帮助。本述评可供相关专业人员开展基础与临床研究参阅、借鉴。

5 参考文献

[1] SELEWSKI DT，CHARLTON JR，JETTON JG，*et al*. Neonatal acute kidney injury[J]. Pediatrics，2015，136(2)：e463-e473.
[2] JETTON JG，GUILLET R，ASKENAZI DJ，*et al*. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates：design of a retrospective cohort study[J]. Front Pediatr，2016，4：68.
[3] JETTON JG，BOOHAKER LJ，SETHI SK，*et al*. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN)：a multicentre，multinational，observational cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health，2017，1(3)：184-194.
[4] CHARLTON JR，BOOHAKER L，ASKENAZI D，*et al*. Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI[J]. Clin J Am Soc Nephrol，2019，14(2)：184-195.
[5] LEE CC，CHAN OW，LAI MY，*et al*. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants[J]. PLoS One，2017，12(11)：e0187764.
[6] ASKENAZI D，ABITBOL C，BOOHAKER L，*et al*. Optimizing the AKI definition during first postnatal week using assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates (AWAKEN) cohort[J]. Pediatr Res，2019，85(3)：329-338.
[7] VOGGEL J，MOHR J，NÜSKEN KD，*et al*. Translational insights into mechanisms and preventive strategies after renal injury in neonates[J]. Semin Fetal Neonatal Med，2022，27(1)：101245.
[8] KRAUSE M，RAK-RASZEWSKA A，PIETILÄ I，*et al*. Signaling during Kidney Development[J]. Cells，2015，4(2)：112-132.
[9] ROSENBLUM S，PAL A，REIDY K. Renal development in the fetus and premature infant[J]. Semin Fetal Neonatal Med，2017，22(2)：58-66.
[10] LITTLE MH，COMBES AN. Kidney organoids：accurate models or fortunate accidents[J]. Genes Dev，2019，33(19/20)：1319-1345.
[11] COSTANTINI F. Genetic controls and cellular behaviors in branching morphogenesis of the renal collecting system[J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol，2012，1(5)：693-713.
[12] BRENNAN S，KANDASAMY Y. Ultrasound imaging of the renal parenchyma of premature neonates for the assessment of renal growth and glomerulomegaly[J]. Ultrasound Med Biol，2017，43(11)：2546-2549.
[13] SHORT KM，SMYTH IM. The contribution of branching morphogenesis to kidney development and disease[J]. Nat Rev Nephrol，2016，12(12)：754-767.
[14] HARER MW，CHARLTON JR，TIPPLE TE，*et al*. Preterm birth and neonatal acute kidney injury：implications on adolescent and adult outcomes[J]. J Perinatol，2020，40(9)：1286-1295.
[15] SAINT-FAUST M，BOUBRED F，SIMEONI U. Renal development and neonatal adaptation[J]. Am J Perinatol，2014，31(9)：773-780.
[16] SU SW，STONESTREET BS. Core concepts：neonatal glomerular filtration rate[J]. NeoReviews，2010，11(12)：e714-e721.
[17] NADA A，BONACHEA EM，ASKENAZI DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate[J]. Semin Fetal Neonatal Med，2017，

22(2): 90-97.
[18] MARIN T, WILLIAMS BL. Renal oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in neonates[J]. Adv Neonatal Care, 2021,21(4): 256-266.
[19] CAO Y, YI ZW, ZHANG H, *et al*. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation[J]. BMC Urol,2013,13: 41.
[20] PLOTNIKOV EY, PAVLENKO TA, PEVZNER IB, *et al*. The role of oxidative stress in acute renal injury of newborn rats exposed to hypoxia and endotoxin[J]. FEBS J, 2017, 284 (18): 3069-3078.
[21] LI J, GUANDALINI M, MCINNES H, *et al*. The impact of prematurity on postnatal growth of different renal compartments[J]. Nephrology (Carlton),2020,25(2): 116-124.
[22] HOOGENBOOM LA, WOLFS TGAM, HÜTTEN MC, *et al*. Prematurity, perinatal inflammatory stress, and the predisposition to develop chronic kidney disease beyond oligonephropathy[J]. Pediatr Nephrol,2021,36(7): 1673-1681.
[23] Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action[J]. Nephron,2017,136(1): 3-49.
[24] GARCÍA NIETO VM, YANES MIL, ZAMORANO MM, *et al*. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate[J]. Acta Paediatr,2008,97(1): 96-99.
[25] GRANDI C. Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases[J]. Arch Argent Pediatr, 2021, 119 (5): e480-e486.
[26] SETHI SK, BUNCHMAN T, CHAKRABORTY R, *et al*. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade[J]. Kidney Res Clin Pract,2021,40(1): 40-51.
[27] LIBÓRIO AB, BRANCO KMPC, TORRES DE MELO BEZERRA C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers[J]. Biomed Res Int,2014,2014: 601568.
[28] KASTL JT. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma[J]. Semin Fetal Neonatal Med,2017,22(2): 83-89.
[29] HARER MW, CHOCK VY. Renal tissue oxygenation monitoring-an opportunity to improve kidney outcomes in the vulnerable neonatal population[J]. Front Pediatr,2020,8: 241.
[30] KUO J, AKISON LK, CHATFIELD MD, *et al*. Serum and urinary biomarkers to predict acute kidney injury in premature infants: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy [J]. J Nephrol,2022,35(8): 2001-2014.
[31] RENGANATHAN A, WARNER BB, TARR PI, *et al*. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth—a worldwide systematic review [J]. Pediatr Nephrol,2021,36(7): 1709-1718.
[32] ELMAS AT, KARADAG A, TABEL Y, *et al*. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2017,30(3): 302-308.
[33] ELMAS AT, TABEL Y, ELMAS ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome[J]. Pediatr Nephrol,2013,28(3): 477-484.
[34] EL-GAMMACY TM, SHINKAR DM, MOHAMED NR, *et al*. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome[J]. Scand J Clin Lab Invest,2018,78(5): 352-357.
[35] NAKASHIMA T, INOUE H, FUJIYOSHI J, *et al*. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants[J]. Pediatr Nephrol,2016,31(6): 983-989.
[36] SAEIDI B, KORALKAR R, GRIFFIN RL, *et al*. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates[J]. Pediatr Nephrol,2015,30(11): 2037-2044.
[37] CHEN JJ, LEE TH, LEE CC, *et al*. Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2021,21(5): 455-464.
[38] SCHREZENMEIER EV, BARASCH J, BUDDE K, *et al*. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance[J]. Acta Physiol (Oxf), 2017, 219 (3): 554-572.
[39] WEN YM, PARIKH CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2021,58 (5): 354-368.
[40] MUSSAP M, NOTO A, FANOS V, *et al*. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology[J]. Biomed Res Int,2014,2014: 602526.
[41] SUCHOJAD A, TARKO A, SMERTKA M, *et al*. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns[J]. Ren Fail, 2015, 37 (3): 439-445.
[42] JUNG YH, HAN D, SHIN SH, *et al*. Proteomic identification of early urinary-biomarkers of acute kidney injury in preterm infants [J]. Sci Rep,2020,10(1): 4057.
[43] DE MUL A, PARVEX P, WILHELM-BALS A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin distribution in preterm newborns without acute kidney injury as defined by a reference method[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2022,35(25): 4956-4960.
[44] SWEETMAN DU. Neonatal acute kidney injury - severity and recovery prediction and the role of serum and urinary biomarkers [J]. Early Hum Dev,2017,105: 57-61.
[45] YIN WQ, ZHANG PL, MACKNIS JK, *et al*. Kidney injury molecule-1 identifies antemortem injury in postmortem adult and fetal kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315 (6): F1637-F1643.
[46] GENC G, OZKAYA O, AVCI B, *et al*. Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies[J]. Am J Perinatol,2013,30(3): 245-252.
[47] STOJANOVIĆ VD, BARIŠIĆ NA, VUČKOVIĆ NM, *et al*. Urinary kidney injury molecule-1 rapid test predicts acute kidney injury in extremely low-birth-weight neonates[J]. Pediatr Res, 2015,78(4): 430-435.
[48] TURNER SS, DAVIDSON JM, ELABIAD MT. Changes in urinary kidney injury molecule-1 levels after blood transfusions in preterm infants[J]. Sci Rep,2021,11(1): 11690.
[49] WESTHOFF JH, TÖNSHOFF B, WALDHERR S, *et al*. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) • insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) predicts adverse outcome in pediatric acute kidney injury[J]. PLoS One, 2015, 10 (11): e0143628.
[50] CHEN J, SUN YQ, WANG SF, *et al*. The effectiveness of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in predicting acute kidney injury in critically ill neonates[J]. Pediatr Res,2020,87(6): 1052-1059.
[51] WALDHERR S, FICHTNER A, BEEDGEN B, *et al*. Urinary acute kidney injury biomarkers in very low-birth-weight infants on indomethacin for patent ductus arteriosus[J]. Pediatr Res, 2019,85(5): 678-686.
[52] FANOS V, ANTONUCCI R, ZAFFANELLO M, *et al*. Nenatal drug induced nephrotoxicity : old and next generation biomarkers for early detection and management of neonatal drug-induced nephrotoxicity, with special emphasis on uNGAL and on metabolomics[J]. Curr Med Chem,2012,19(27): 4595-4605.
[53] MARX D, METZGER J, PEJCHINOVSKI M, *et al*. Proteomics and metabolomics for AKI diagnosis[J]. Semin Nephrol, 2018, 38 (1): 63-87.
[54] PERRONE S, NEGRO S, LASCHI E, *et al*. Metabolomic profile of young adults born preterm[J]. Metabolites, 2021, 11 (10): 697.

[55] ATZORI L, ANTONUCCI R, BARBERINI L, *et al*. 1H NMR-based metabolomic analysis of urine from preterm and term neonates[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3(3): 1005-1012.
[56] BASSAREO PP, FANOS V, NOTO A, *et al*. Clinical metabolomics and hematic ADMA predict the future onset of cardiorenal syndrome in young grown-up subjects who were born preterm [J]. Clin Biochem, 2014, 47(6): 423-426.
[57] MERCIER K, MCRITCHIE S, PATHMASIRI W, *et al*. Preterm neonatal urinary renal developmental and acute kidney injury metabolomic profiling: an exploratory study[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(1): 151-161.
[58] WALSHE CM, ODEJAYI F, NG S, *et al*. Urinary glutathione S-transferase as an early marker for renal dysfunction in patients admitted to intensive care with sepsis[J]. Crit Care Resusc, 2009, 11(3): 204-209.
[59] STOJANOVIĆ VD, BARIŠIĆ NA, RADOVANOVIĆ TD, *et al*. Serum glutathione S-transferase Pi as predictor of the outcome and acute kidney injury in premature newborns[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(7): 1251-1256.
[60] ROMICK-ROSENDALE LE, SCHIBLER KR, KENNEDY MA. A potential biomarker for acute kidney injury in preterm infants from metabolic profiling[J]. J Mol Biomark Diagn, 2012 (Suppl 3): 001.
[61] BARDANZELLU F, PIRAS C, ATZEI A, *et al*. Early urinary metabolomics in patent ductus arteriosus anticipates the fate: preliminary data[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 613749.
[62] SARAFIDIS K, BEGOU O, DEDA O, *et al*. Targeted urine metabolomics in preterm neonates with intraventricular hemorrhage [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2019, 1104: 240-248.
[63] MARIN T, MOORE J. Understanding near-infrared spectroscopy[J]. Adv Neonatal Care, 2011, 11(6): 382-388.
[64] GHANAYEM NS, HOFFMAN GM. Near infrared spectroscopy as a hemodynamic monitor in critical illness[J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(8 Suppl 1): S201-S206.
[65] VESOULIS ZA, MINTZER JP, CHOCK VY. Neonatal NIRS monitoring: recommendations for data capture and review of analytics[J]. J Perinatol, 2021, 41(4): 675-688.
[66] PAVLEK LR, MUELLER C, JEBBIA MR, *et al*. Near-infrared spectroscopy in extremely preterm infants[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 624113.
[67] BONSANTE F, RAMFUL D, BINQUET C, *et al*. Low renal oxygen saturation at near-infrared spectroscopy on the first day of life is associated with developing acute kidney injury in very preterm infants[J]. Neonatology, 2019, 115(3): 198-204.
[68] CHOCK VY, ROSE LA, MANTE JV, *et al*. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus [J]. Pediatr Res, 2016, 80(5): 675-680.
[69] MINTZER JP, PARVEZ B, CHELALA M, *et al*. Quiescent variability of cerebral, renal, and splanchnic regional tissue oxygenation in very low birth weight neonates[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2014, 7(3): 199-206.
[70] HYTTEL-SORENSEN S, GREISEN G, ALS-NIELSEN B, *et al*. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 9(9): CD011506.
[71] HARER MW, ADEGBORO CO, RICHARD LJ, *et al*. Non-invasive continuous renal tissue oxygenation monitoring to identify preterm neonates at risk for acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(6): 1617-1625.
[72] DORUM BA, OZKAN H, CETINKAYA M, *et al*. Regional oxygen saturation and acute kidney injury in premature infants[J]. Pediatr Int, 2021, 63(3): 290-294.
[73] HARER MW, POPE CF, CONAWAY MR, *et al*. Follow-up of acute kidney injury in neonates during childhood years (FANCY): a prospective cohort study[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(6): 1067-1076.
[74] RAAIJMAKERS A, ZHANG ZY, CLAESSENS J, *et al*. Does extremely low birth weight predispose to low-renin hypertension? [J]. Hypertension, 2017, 69(3): 443-449.
[75] DE MUL A, PARVEX P, WILHELM-BALS A, *et al*. Renal follow-up in pediatrician practice after discharge from neonatology units: about a survey[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(11): 1721-1727.
[76] KANDASAMY Y, SMITH R, WRIGHT IMR, *et al*. Extrauterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(9): 1791-1796.
[77] ABITBOL CL, DEFREITAS MJ, STRAUSS J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(12): 2213-2222.
[78] KANDASAMY Y, RUDD D, SMITH R, *et al*. Extra uterine development of preterm kidneys[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(6): 1007-1012.
[79] BRENNAN S, WATSON DL, RUDD DM, *et al*. Kidney growth following preterm birth: evaluation with renal parenchyma ultrasonography[J]. Pediatr Res, 2022. DOI: 10.1038/s41390-022-01970-8. Epub ahead of print.
[80] KIM SH, AHN YH, SHIN J, *et al*. Cystic dysplasia of the kidneys in extremely preterm infants following acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(12): 2369-2372.
[81] CHARLTON JR, BALDELOMAR EJ, DERONDE KA, *et al*. Nephron loss detected by MRI following neonatal acute kidney injury in rabbits[J]. Pediatr Res, 2020, 87(7): 1185-1192.
[82] PARVIN N, CHARLTON JR, BALDELOMAR EJ, *et al*. Mapping vascular and glomerular pathology in a rabbit model of neonatal acute kidney injury using MRI[J]. Anat Rec (Hoboken), 2020, 303(10): 2716-2728.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-02-07;修回日期:2023-02-24)