下尿路神经性排尿功能障碍及盆底功能修复专题 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003806

新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白及尿肌酐相关性的临床研究

丁子俊，王晓林
（山西医科大学儿科系，山西 030619）

【摘 要】目的：探索新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白及尿肌酐之间的相关性及因果关联。**方法：**通过采取全基因组关联分析，本课题组从数据集中提取出具有明显影响力的遗传位点作为工具变量，并将其依次通过逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）法、加权中位数法、孟德尔随机化-Egger回归（Mendelian randomization-Egger regression，MR-Egger）及孟德尔随机化-异常值检测和校正方法（Mendelian randomization-pleiotropy residual sum and outlier，MR-PRESSO）结果来表明新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白质、尿肌酐的因果关系。并回顾性纳入2005年1月至2007年1月在山西省儿童医院新生儿科住院的新生儿113例作为研究对象，收集新生儿期及成年期的相关临床数据。采用Pearson相关分析确定新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白及尿肌酐之间的相关性。**结果：**MR-IVW检验结果显示，新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白（P=0.037）及尿肌酐（P=0.015）的关联效应差异均有统计学意义。经过回顾性研究，发现2组新生儿在除出生体质量以外的其他变量方面差异无统计学意义（P>0.05）。此外，通过Pearson相关分析，本课题组发现新生儿出生时的体质量与尿微量蛋白呈负相关（r=-0.78，P=0.015），但与尿肌酐呈正相关（r=0.78，P=0.018）。**结论：**新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白呈负相关；新生儿出生体质量与成年后尿肌酐呈正相关。

【关键词】新生儿出生体质量；尿肌酐；尿微量蛋白；孟德尔随机化；Pearson相关分析
【中图分类号】R692；R814.42 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-12-19

Correlation of neonatal birth weight with urinary microproteins and creatinine in adulthood

Ding Zijun，*Wang Xiaolin*
（*Department of Pediatrics*，*Shanxi Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the correlation and causal relationship between neonatal birth weight and urinary microproteins and creatinine in adulthood.***Methods*：**Genome-wide association studies were conducted to extract genetic loci with significant influence from dataset as instrumental variables，and they were analyzed by inverse variance weighted（IVW），weighted median，MR Egger，and MR-PRESSO methods to investigate the causal relationship between neonatal birth weight and urinary microproteins and creatinine in adulthood. A retrospective analysis was performed for 113 neonates who were admitted to Department of Neonatology，Shanxi Children's Hospital，from January 2005 to January 2007，and related data were collected during the neonatal and adult stages. A Pearson correlation analysis was used to determine the correlation between neonatal birth weight and urinary microproteins and creatinine in adulthood.***Results*：**The MR-IVW test showed that neonatal birth weight had a statistically significant correlation with urinary microproteins（P=0.037）and urinary creatinine（P=0.015）in adulthood. The retrospective study showed that there were no significant differences between the two groups in all variables except body weight（P>0.05）. In addition，the Pearson correlation analysis showed that neonatal birth weight was negatively correlated with urinary microproteins（r=-0.78，P=0.015）and was positively correlated with urinary creatinine（r=0.78，P=0.018）. ***Conclusion*：**Neonatal birth weight is negatively correlated with urinary microproteins and is positively correlated with urinary creatinine in adulthood.

【Key words】neonatal birth weight；urinary creatinine；urinary microproteins；Mendelian randomization；Pearson correlation analysis

作者介绍：丁子俊，Email：13513512372@139.com，研究方向：新生儿脑部疾病及肾脏疾病的基础及机制研究。
通信作者：王晓林，Email：1966274461@qq.com。
基金项目：2021年度山西省自然科学基金面上资助项目（编号：202103021224391）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250314.1013.012（2025-03-15）

WHO 将低出生体质量儿（low birth weitht，LBW）定义为出生体质量在 2 500 g 以下的新生儿[1]。在我国，LBW 的发生率在 5%~10%。近年来，早产儿的存活率稳步提升，但低出生体质量对新生儿远期生活质量的影响却引发了学术界越来越多的关注[2]。研究结果表明，LBW 会对该类新生儿成年后的肾功能产生不同程度的影响[3-4]。此外，研究还发现，新生儿出生体质量较低会更容易导致肾损伤，而且许多流行病学研究也在探讨出生时低体质量的儿童是否在成年后具有罹患慢性肾病的风险。大量研究还指出，出生时体质量较低的儿童成年后更容易患上蛋白尿，而且更容易发展为终末期肾脏疾病[5]。然而，目前尚无研究针对新生儿出生体质量与尿微量蛋白和尿肌酐之间的关系进行过深入探讨。

本研究通过 GWAS 数据库及 113 例山西省儿童医院的新生儿相关临床资料，采用孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）及 Pearson 相关分析深入探索了新生儿低出生体质量与尿微量蛋白质及尿肌酐水平的相互影响。

1 资料与方法

1.1 孟德尔随机化研究设计

本研究通过使用全基因组关联分析（genome-wide association study，GWAS）提供的全基因组数据，进行了 2 组样本孟德尔随机化分析，以探究新生儿出生时的体质量与尿微量蛋白及尿肌酐之间的因果关系。本课题组还对结果的准确性进行了验证（图 1）。

1.2 孟德尔随机化研究资料来源

本研究采用新生儿出生体质量为暴露变量，结局变量为尿微量蛋白及尿肌酐。以上数据全部来自网站（https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets）。上述 GWAS 数据均来自欧洲裔人群，其简要信息见表 1。

1.3 回顾性研究一般资料

选取 2005 年 1 月至 2007 年 1 月在山西省儿童医院新生儿科收治的 1 日龄低出生体质量新生儿 55 例及产科同日龄正常出生体质量新生儿 58 例作为研究对象，共计 113 例。此项研究已获伦理批准。

纳入标准[6]：①新生儿体能状态良好，无残疾；②10 min Apgar 评分≥8 分；③无产伤；④无新生儿窘迫、新生儿破伤风、颅内出血、脑炎等疾病；⑤无病理性黄疸，脐炎等病症；

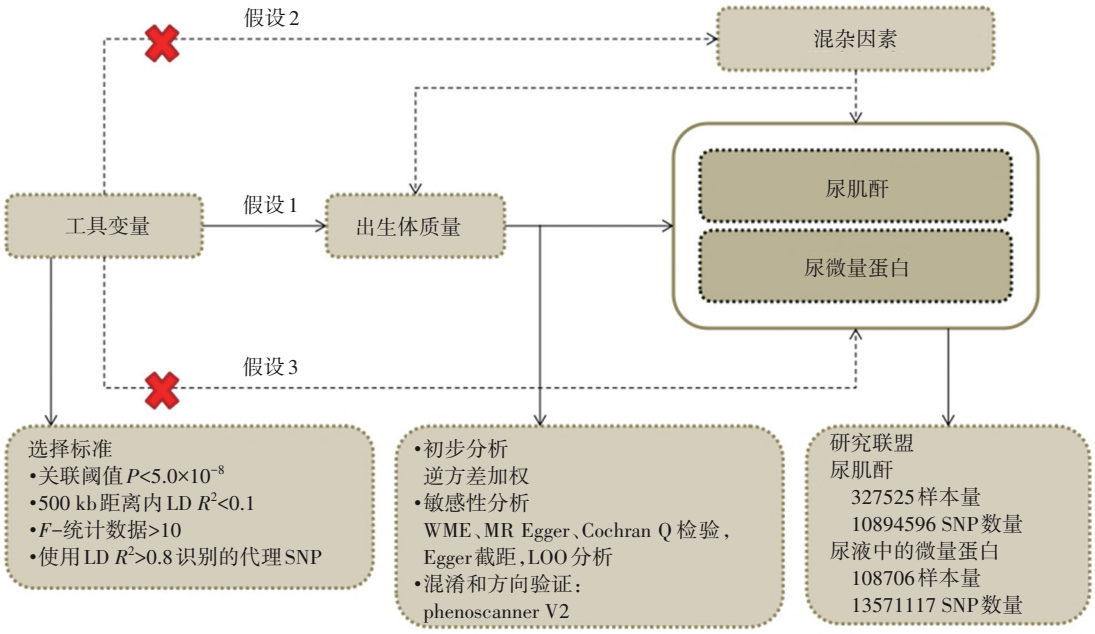


图 1 孟德尔随机化研究设计

表 1 本研究涉及的 GWAS 数据简要描述

GWAS ID	年份	特征	数据库	样本量	SNPs
ukb-b-13378	2018	Birth weight	MRC-IEU	261 932	9 851 867
ukb-a-333	2017	Creatinine (enzymatic) in urine	Neale Lab	327 525	10 894 596
ukb-d-30500_irnt	2018	Microalbumin in urine	NA	108 706	1 571 117

表2 新生儿出生体质量、尿微量蛋白及尿肌酐相关SNPs的部分基本信息

SNP	EA	OA	β值	EA频率	染色体	位置	标准误	P值	R^2值	F值
rs10037009	T	C	−0.030390	0.156516	5	57051724	0.003717	2.90E−16	0.000244	63.88909
rs1015521	T	G	0.024776	0.330407	4	1.06E+08	0.002874	6.60E−18	0.000272	71.16210
rs10224503	C	A	0.018644	0.237196	7	1.07E+08	0.003185	4.80E−09	0.000126	32.95063
rs10499659	G	C	0.026036	0.092994	7	47274382	0.004683	2.70E−08	0.000114	29.95632
rs10505073	C	G	0.024954	0.182954	8	1.06E+08	0.003516	1.30E−12	0.000186	48.76979
rs10769199	G	T	−0.015080	0.418834	11	46273240	0.002747	4.00E−08	0.000111	29.00298
rs10784514	T	C	0.020003	0.681689	12	66452879	0.002900	5.30E−12	0.000174	45.48894
rs10796820	T	G	−0.017210	0.529237	11	69303727	0.002708	2.10E−10	0.000148	38.68215
rs10821907	T	C	−0.021790	0.179309	10	52648454	0.003566	9.90E−10	0.000140	36.59927
rs10883846	T	C	−0.025300	0.393590	10	1.05E+08	0.002768	6.30E−20	0.000306	80.05702
……										
rs9293754	T	C	0.016394	0.430307	5	77912801	0.002728	1.90E−09	0.000132	34.51885
rs9382212	C	T	−0.028510	0.270829	6	53330801	0.003031	5.20E−21	0.000321	84.08730
rs9399373	A	T	0.023677	0.745016	6	1.42E+08	0.003132	4.00E−14	0.000213	55.80164
rs9603672	A	G	−0.027770	0.887412	13	40648257	0.004309	1.20E−10	0.000154	40.35913
rs9636364	A	G	0.016877	0.543484	2	1.12E+08	0.002707	4.50E−10	0.000141	37.02407
rs9645500	G	T	0.029247	0.691674	10	70986723	0.002918	1.20E−23	0.000365	95.59520
rs9669403	A	G	0.016395	0.401996	12	46798900	0.002777	3.50E−09	0.000129	33.85602
rs9783782	G	T	0.016930	0.308365	16	88317285	0.002930	7.60E−09	0.000122	32.02646
rs9827156	A	G	−0.021350	0.262196	3	1.83E+08	0.003075	3.90E−12	0.000176	46.18966
rs9909342	A	G	0.021361	0.384088	17	25652275	0.002794	2.10E−14	0.000216	56.55792

⑥无基因遗传病。排除标准：①新生儿体能状态差，或伴有残疾；②10 min Apgar评分<8分；③伴随产伤；④存在新生儿窘迫、新生儿破伤风、颅内出血、脑炎等疾病；⑤有病理性黄疸，脐炎等病症。本课题组回顾性收集280例新生儿数据，根据纳排标准进行筛选，共有220例进入后续研究，其中有8例因为后续诊断出其他疾病而退出研究（其中病理性黄疸4例，新生儿窘迫2例，新生儿脑炎2例）。所有纳入研究的新生儿均完成基本检查后治疗出院，后分别于2025年1月至2025年2月间电话随访，随访内容包括一般资料及当地三甲医院尿微量蛋白及尿肌酐结果，有99例患者失访。

1.4 孟德尔随机化研究数据整理

为避免本研究因为连锁不平衡而出现偏倚，故从数据库中遴选彼此单独且与新生儿出生体质量强相关的SNPs用作工具变量，遴选准则[7]为：①以欧盟千人基因组计划的全遗传数据为参考，尿微量蛋白及尿肌酐具备全基因组结构含义（$P<5\times10^{-8}$）；②每2个基因之间的物理间隔>10 000 kb（10 Mb）；③遗传期间LD的R^2阈值<0.01（表2）。

1.5 孟德尔随机化统计学处理

1.5.1 弱工具变量检验 使用F统计量来检查所挑选的工具变量，以确定其中的弱变量，从而有效地验证相互之间的关系[8]。

$$F=[(n-K-1)/K]\times[R^2/(1-R^2)]$$

注：n表示受试者的总体暴露量，K则是指工具变量的总量，R^2则是指工具变量对受试者受到的影响的变化的百分比[9-10]。

1.5.2 新生儿低出生体质量与尿微量蛋白及尿肌酐的因果效应估计 在本研究中，本课题组使用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）法[11]来评价新生儿的低出生体质量与其成年后尿微量蛋白及尿肌酐的关系。采用MR-Egger回归、加权中位数（weighted median estimator，WME）法对MR结果进行补充并检验其结果是否稳健[12]，在工具变量数量极少、而其准确率存在明显偏离的情况下，WME依旧可以获得相对统一的效果评价[13]。本课题组可以使用IVW法或MR-Egger法，并通过Cochran Q检测来评价其是否存在多效性[14]。

1.5.3 可靠性评价 本研究中，采用逆方向加权法、MR-Egger回归以及加权中位数法等多种方法，以期获得更准确、更可靠的结果。IVW法和加权中位数的本质相同，即通过对所选变量的效应值的权重计算[15]，而无需对其中的截距项做出评估，从而获得更准确的预测。然而，MR-Egger法则更多地关注于对模型的预测，而忽略了截距项的影响，并且采取了更严格的模型准确性[16]。通过使用R4.1.2软件，可以对逆方差加权孟德尔随机化（inverse-variance weighted mendelian randomization，MR-IVW）、加权中位数估计孟德尔随机化（weighted median estimator mendelian randomization，MR-WME）、校正方法（mendelian randomization-pleiotropy residual sum and outlier，MR-PRESSO）进行分析，评估指标用β值表示。

1.6　统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料的正态性通过Kolmogorov-Smirnov检验进行评估。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验或单因素方差分析，多重比较采用Bonferroni校正；非正态分布的计量资料以中位数（四分位间距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料以构成比[n（%）]表示，组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。新生儿出生体质量与尿微量白蛋白、尿肌酐的相关性采用Pearson相关分析。检验水准设为α=0.05。

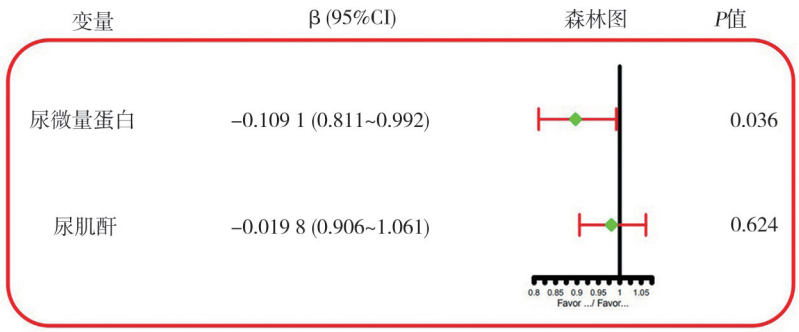
2　结　果

2.1　孟德尔随机化分析结果

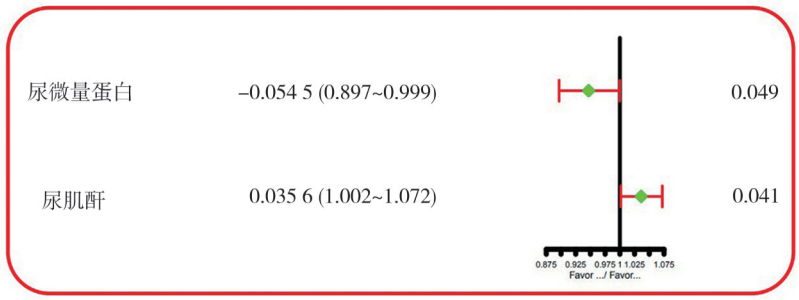
MR-IVW检验结果显示，新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白（P=0.037）及尿肌酐（P=0.015）的关联效应差异均有统计学意义，如表3所示。3种统计方法的森林图（图2）。

2.2　敏感性分析

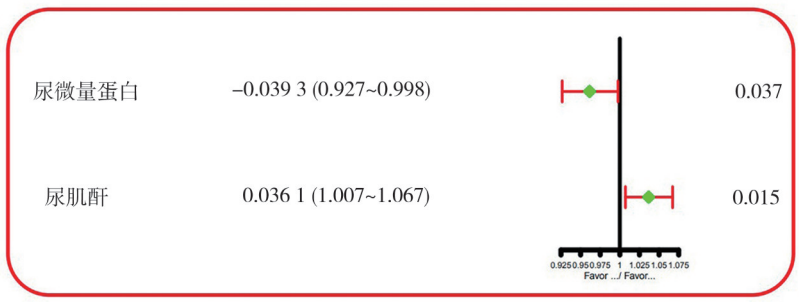
MR-Egger检验结果显示：新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白的关联效应差异有统计学意义（P=0.036），而新



A. MR-Egger法因果关联SVMR森林图



B. Weighted Median因果关联SVMR森林图



C. IVW因果关联SVMR森林图

图2　新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白及尿肌酐因果关联SVMR森林图

表3　新生儿出生体质量与成年后肾功能指标因果效应的孟德尔随机化分析结果

指标	方法	β值（95%CI）	P值
尿微量白蛋白（mg/L）	MR-Egger	-0.109 1（0.811~0.992）	0.036
	Weighted Median	-0.054 5（0.897~0.999）	0.049
	IVW	-0.039 3（0.927~0.998）	0.037
尿肌酐（μmol/L）	MR-Egger	-0.019 8（0.906~1.061）	0.624
	Weighted Median	0.035 6（1.002~1.072）	0.041
	IVW	0.036 1（1.007~1.067）	0.015

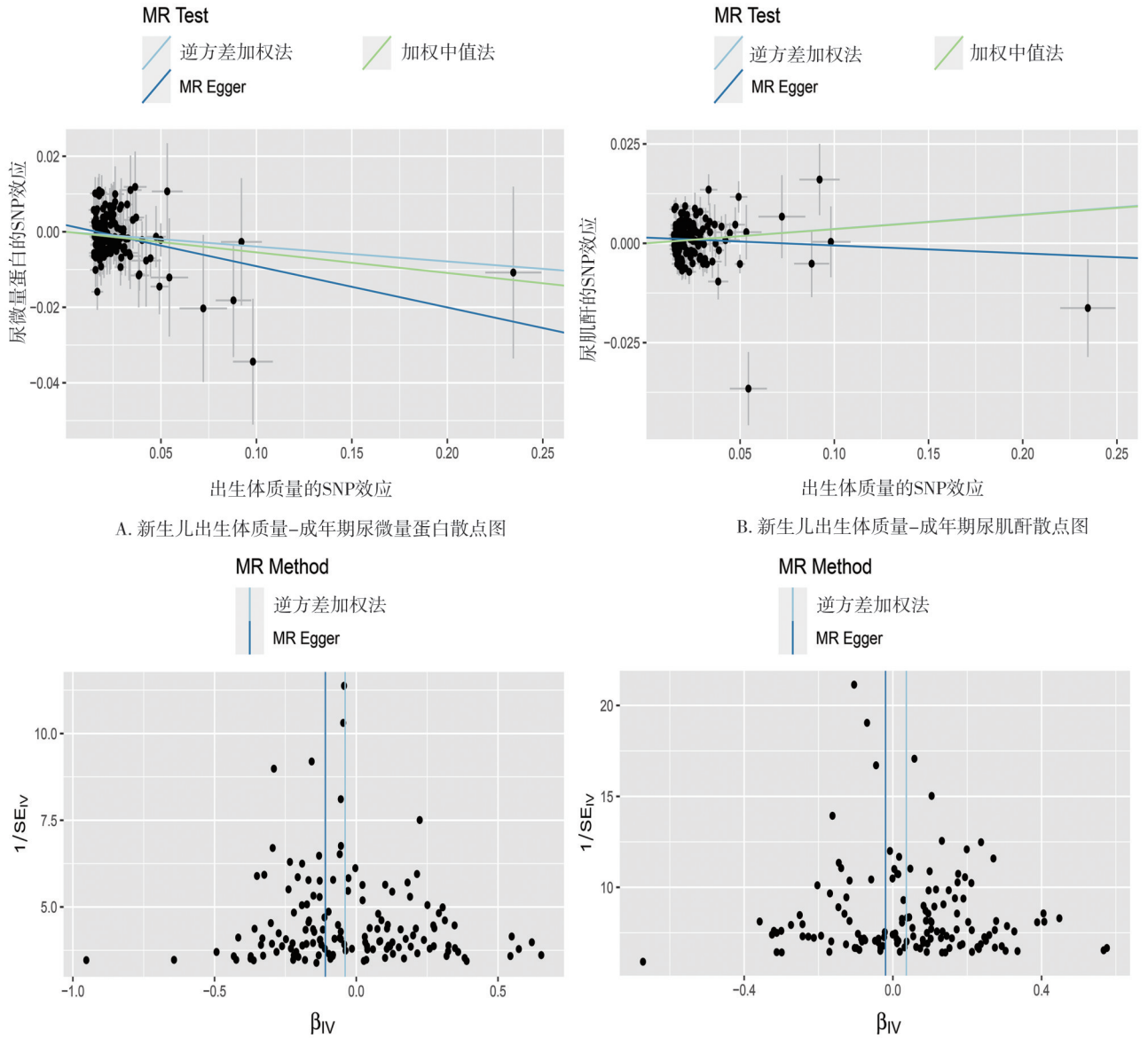
生儿出生体质量与成年后尿肌酐在MR-Egger检验结果中差异无统计学意义（P=0.624）；Weighted Median检验结果显示：新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白（P=0.049）及尿肌酐（P=0.041）的关联效应差异有统计学意义（表3）。经过IVW及Cochran Q检验表明，SNPs无异质性，而且Egger_intercept与0之间差异无统计学意义，这就意味着SNPs具备良好的稳定性，而且具备较高的水平多效性。根据“Leave-one-out”的分析表明，通过逐个剔除遗传变异，MR的结果稳健，表明因果关系可靠（图3）。

2.3 2组新生儿组间资料比较

经过对2组不同出生体质量新生儿的数据进行对比，本研究发现，5 min Apgar评分、分娩孕周、母亲年龄、母亲体质指数（body mass index，BMI）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）、血肌酐、尿素氮方面，差异无统计学意义（P>0.05），另外，在随访中经过对不同出生体质量新生儿成年后的数据进行比对，发现BMI、年龄、血压、血糖方面，差异均无统计学意义（均P>0.05），见表4、表5。

2.4 2组新生儿成年后尿微量蛋白及尿肌酐水平

2组不同出生体质量新生儿成年后尿微量蛋白水平比较，结果显示，低出生体质量新生儿组成年后尿微量蛋白水平高于正常出生体质量新生儿组，差异有统计学意义（P=0.029）。2组不同出生体质量新生儿成年后尿肌酐水平比较，结果显示，低出生体质量新生儿组成年后尿肌酐水平低



A. 新生儿出生体质量-成年期尿微量蛋白散点图

B. 新生儿出生体质量-成年期尿肌酐散点图

C. 新生儿出生体质量-成年期尿微量蛋白漏斗图

D. 新生儿出生体质量-成年期尿肌酐漏斗图

图3 敏感性分析可视化展示

于正常出生体质量新生儿组，差异有统计学意义（P=0.016），见表6。

2.5　Pearson 相关分析

进行 Pearson 相关分析，以检测新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白及尿肌酐的可能关系。结果如图4所示，新生儿出生体质量与成年后尿微量白蛋白负相关（r=−0.78，P=0.015），而新生儿出生体质量与成年后尿肌酐正相关（r=0.78，P=0.018）。

表4　2组新生儿组间资料比较

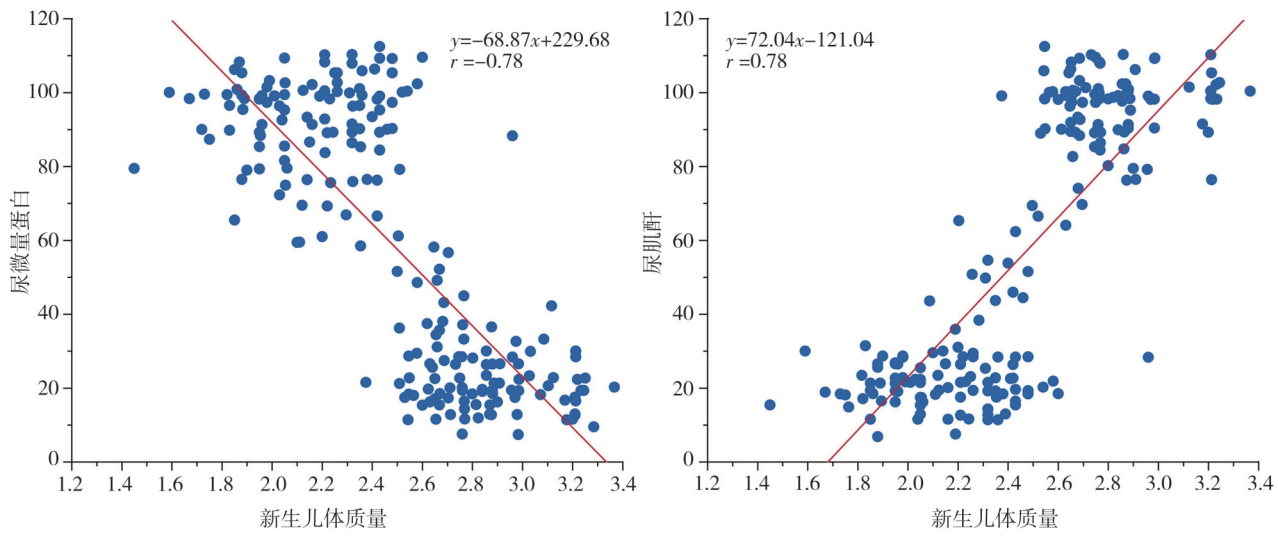
指标	NBW 组（n=58）	LBW 组（n=55）	t/U 值	P 值
min Apgar 评分（分）	7.13 ± 0.35	7.02 ± 0.96	1.923	0.081
分娩孕周（周）	38.21 ± 0.22	36.32 ± 0.16	10.112	0.066
母亲年龄（岁）	30.29 ± 0.06	31.16 ± 0.86	0.417	0.186
母亲 BMI（kg/m²）	24.01 ± 4.18	24.14 ± 0.18	1.476	0.096
AST（U/L）	25.07 ± 4.37	25.13 ± 0.21	0.926	0.199
ALT（U/L）	20.38 ± 0.14	21.75 ± 0.22	26.612	0.652
HDL（mmol/L）	1.55 ± 0.18	1.46 ± 0.49	11.342	0.099
LDL（mmol/L）	2.27 ± 0.85	2.32 ± 0.56	6.399	0.146
血肌酐（μmol/L）	48.34 ± 4.77	49.48 ± 0.97	15.759	0.192
尿素氮（mmol/L）	4.16 ± 1.26	4.15 ± 1.19	0.252	0.692

表5　2组新生儿成年后组间资料比较

指标	NBW 组（n=58）	LBW 组（n=55）	t/U 值	P 值
BMI（kg/m²）	21.26 ± 0.83	21.01 ± 0.68	1.653	0.158
年龄（岁）	19.21 ± 0.02	19.26 ± 0.16	10.112	0.089
舒张压（mmHg）	79.38 ± 0.15	80.27 ± 1.83	11.527	0.236
收缩压（mmHg）	118.06 ± 0.21	121.13 ± 0.18	1.564	0.093
空腹血糖（mmol/L）	5.21 ± 1.22	5.33 ± 0.32	0.952	0.281

表6　2组不同出生体质量新生儿成年后尿微量蛋白及尿肌酐水平

组别	例数	成年后尿微量蛋白（μg/mg）	成年后尿肌酐（μmol/kg·24 h）
NBW	58	15.88 ± 0.34	98.02 ± 0.34
LBW	55	60.78 ± 1.24	31.13 ± 0.63
t 值		1.791	1.661
P 值		0.029	0.016



A. 成年后尿微量蛋白与新生儿出生体质量相关性　　B. 成年后尿肌酐与新生儿出生体质量相关性

图4　成年后尿微量蛋白与尿肌酐分别与新生儿出生体质量的 Pearson 相关性

3 讨 论

新生儿出生体质量与成年后健康的关系是发育起源假说的核心内容之一。研究表明，LBW 与成年后尿微量白蛋白升高和尿肌酐水平降低密切相关，其机制可能与胎儿期器官发育受限、代谢适应及长期代偿性损伤有关[16]。人的肾脏胚胎发育在孕第 4 周启动，并于孕第 35 周结束，每侧肾脏发育出 100 万个肾单位，整个肾脏胚胎发育受多种体液因子协调[17]。肾脏的排尿功能在胎儿期主要功能为保持羊水总量，而出生之后，肾脏则立即承担各种应激变化[18]。孕期胎儿肾脏发育存在 2 大特点：①肾单位发育不均一；.②近端肾小管相对发育较差。研究显示，低出生体质量新生儿的尿微量蛋白与肾单位数目相平行，并且其与孕周数线性相关[19]。新生儿生后早期体内收缩血管与舒张血管物质间存在复杂的平衡以维持一定的肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）[21]，而外源性血管活性物质则容易对较低的 GFR 产生巨大的影响[21]。

尿微量白蛋白是早期肾小球损伤的标志，低出生体质量人群的肾脏发育异常可能是关键因素。有研究显示，低出生体质量常与宫内生长受限（intrauterine growth retardation，IUGR）相关，胎儿期营养不良或胎盘功能不全可导致肾脏发育不全，肾单位数量减少[22]。成年后，肾单位减少迫使剩余肾单位高滤过，逐渐引发肾小球高压、硬化，最终导致蛋白尿。另外，低出生体质量人群易出现代谢与血管内皮损伤，胰岛素抵抗、高血压和氧化应激，进一步损伤肾小球滤过屏障。尿微量白蛋白/肌酐比值（urine albumin-to-creatinine ratio，UACR）是评估肾脏损伤的常用指标。低出生体质量者因蛋白排泄增加且肌酐排泄减少，UACR 进一步升高，提示更高的肾脏疾病风险。有研究表明，出生体质量<2.5 kg 者成年后 UACR 比正常出生体质量者高 1.3 倍[23]。1 项针对中国人群的队列研究显示，出生体质量每降低 1 kg，成年后 UACR 增加 15%[24]。

新生儿期肾脏最常见的应激负荷是低灌注损伤[25]。新生儿急性肾功能衰竭多继发于新生儿缺氧缺血性损害。有研究显示，新生儿急性肾功能衰竭的发病率为 8%~24%，病死率高达 30%~60%[26]。新生儿期低灌注损伤可导致肾脏细胞凋亡，后细胞释放氧自由基，并且导致细胞内钙离子重新分布及细胞骨架崩解[27]。随后，三磷酸腺苷消耗，同时细胞内热休克转录因子高表达。此时，热休克蛋白在缺血区域表达，ATP 的耗竭得到抑制，凋亡下调。这种保护机制在成人急性肾缺血损害当中从未被报道。另外，相较于成年期，新生儿肾损害动物模型中急性缺氧后肾脏细胞释放的乳酸脱氢酶表达量减少[28]。LBW 的这种保护机制不完善也更容易出现急性肾功能损害。

有研究显示，成人期高血压导致的尿微量白蛋白水平与出生体质量呈负相关[29]。而部分学者认为，新生儿的低出生体质量增加了高血压尿微量白蛋白的发生率。也有学者进一步分析了新生儿低出生体质量和肾脏血管结构功能改变及肾单位发育不良等高血压尿微量白蛋白相关因素，提出高血压导致的尿微量蛋白升高正是低出生体质量新生儿在成人期肾脏损害的一种表现[30]。

尿肌酐是肌肉代谢的产物，其水平反映肌肉质量。低出生体质量可能经多条途径影响成年后尿肌酐水平，包括肌肉发育受限，胎儿期营养不足导致肌肉细胞增殖减少，成年后肌肉量较低。Nobilis A 等[31]发现低出生体质量者成年后肌肉体积较小，且与尿肌酐排泄量呈正相关。另外，代谢适应与表观遗传改变因素，如宫内环境触发“节约表型”适应，优先分配资源至关键器官（如大脑），牺牲肌肉等组织的发育。Vasarhelyi B 等[32]指出，低出生体质量者肌肉干细胞活性下降，可加速肌肉衰老。

综上，低出生体质量通过影响肾脏和肌肉发育、诱导代谢紊乱，导致成年后尿微量白蛋白升高和尿肌酐降低。这一现象强调了早期生命环境对慢性病风险的长期影响，并提示需对 LBW 人群加强肾脏健康监测。本课题组的研究结果显示：新生儿出生体质量与成年后尿微量白蛋白呈负相关；新生儿出生体质量与成年后尿肌酐呈正相关。但在这一过程当中是否存在其他中介因素影响，目前尚未明确，还有待进一步的深入研究。

参 考 文 献

[1] Gallini F，Maggio L，Romagnoli C，et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or=32 weeks[J]. Pediatr Nephrol，2000，15(1/2)：119-124.

[2] Tóth-Heyn P，Drukker A，Guignard JP. The stressed neonatal kidney：from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy[J]. Pediatr Nephrol，2000，14(3)：227-239.

[3] Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. less of one, more the other?[J]. Am J Hypertens, 1988, 1(4 pt 1): 335-347.

[4] Wani M, Kalra V, Agarwal SK. Low birth weight and its implication in renal disease[J]. J Assoc Physicians India, 2004, 52: 649-652.

[5] Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns[J]. Pediatr Nephrol, 2000, 14(10/11): 1037-1044.

[6] Amos CI, Dennis J, Wang Z, et al. The OncoArray consortium: a network for understanding the genetic architecture of common cancers [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(1): 126-135.

[7] Ding Z, Pang L, Chai H, et al. The causal association between maternal smoking around birth on childhood asthma: a Mendelian randomization study[J]. Front Public Health, 2022, 10: 1059195.

[8] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018, 7: e34408.

[9] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2019, 37(7): 658-665.

[10] Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(3): 390-400.

[11] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30-42.

[12] Slob EA, Groenen PJ, Thurik AR, et al. A note on the use of Egger regression in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 2094-2097.

[13] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-314.

[14] Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(10): 1472-1476.

[15] Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian leave-one-out cross-validation for model selection[J]. Comput Brain Behav, 2019, 2(1): 1-11.

[16] Bae SC, Lee YH. Causal association between periodontitis and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: aMendelian randomization[J]. Z Für Rheumatol, 2020, 79(9): 929-936.

[17] Kathy KP, Julee W, Emily F, et al. Improving the Accuracy of Newborn Weight Classification[J]. Pediatr Nurs, 2020, 21(20): 54-58.

[18] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.

[19] Machiela MJ, Chanock SJ. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants[J]. Bioinformatics, 2015, 31(21): 3555-3557.

[20] Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(5): 736-749.

[21] Zhang Y, Qu J, Luo L, et al. Multigenomics reveals the causal effect of herpes simplex virus in Alzheimer's disease: a two-sample mendelian randomization study[J]. Front Genet, 2021, 12: 773725.

[22] Hoy WE, Rees M, Kile E, et al. A new di mension to the Barker hypothesis low birthweight and susceptibility to renal disease [J]. Kidney Int, 1999, 56(3): 1072-1077.

[23] Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(10): 1472-1476.

[24] Yu Z, Rebholz CM, Wong E, et al. Association between hypertension and kidney function decline: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(3): 310-319.

[25] Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, et al. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2001, 3(1): 29-31.

[26] Osman NI, Bratt DG, Downey AP, et al. A systematic review of surgical interventions for the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Eur Urol Focus, 2021, 7(4): 877-885.

[27] Maruyama K, Koizumi T. Superior mesenteric artery blood flow velocity in small for gestational age infants of very low birth weight during the early neonatal period[J]. J Perinat Med, 2001, 29(1): 64-70.

[28] Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, et al. Birth weight relates to blood pressure and microvascular function in nor mal subjects[J]. J Hypertens, 2000, 18(10): 1421-1427.

[29] Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(3): 176-182.

[30] Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, et al. Low birth weight predicts elevated plasma Cortisol concentrations in adults from 3 populations[J]. Hypertens Dallas Tex 1979, 2000, 35(6): 1301-1316.

[31] Nobilis A, Kocsis I, Tóth-Heyn P, et al. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure[J]. Pediatr Nephrol Berlin Ger, 2001, 16(12): 1063-1072

[32] Vasarhelyi B, Kocsis I, Schuler A, et al. G protein in very low birth-weight infants[J]. Lancet, 2000, 356(9225): 254.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
丁子俊，王晓林. 新生儿出生体质量与成年后尿微量蛋白及尿肌酐相关性的临床研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(4)：449-456.