

综述

早产儿肾损伤及监测

章容 综述 董文斌 审校

(西南医科大学附属医院新生儿科, 四川 泸州 646000)

[摘要] 急性肾损伤(AKI)是新生儿重症监护病房常见的并发症,不仅造成早产儿高病死率,还引起成年后多种慢性肾疾病。早产儿出生时肾脏发育不成熟,在生后特定时间窗内肾脏持续加速发育,但受孕期和产后多种因素影响,容易发生急性肾损伤。目前传统的评价肾损伤的指标为血清肌酐和尿量,但其早期敏感性和特异性问题日渐受到关注。最近多种新的生物学标志物被发现可用来早期识别急性肾损伤,本文就早产儿急性肾损伤、影响因素及肾功能评价和防治进行概述,为提高早产儿急性肾损伤早期诊治水平和远期生存质量提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 332-337]

[关键词] 急性肾损伤; 生物标志物; 早产儿

Monitoring of kidney injury in preterm infants

ZHANG Rong, DONG Wen-Bin. Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China (Email: dongwenbin2000@163.com)

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a common complication in the neonatal intensive care unit that causes a high mortality of preterm infants and various chronic kidney diseases in adulthood. Preterm infants have immature development of the kidneys at birth. The kidneys continue to develop within a specific time window after birth. However, due to various factors during pregnancy and after birth, preterm infants tend to develop AKI. At present, serum creatinine and urine volume are used for the assessment of kidney injury, and their early sensitivity and specificity have attracted increasing attention. In recent years, various new biomarkers have been identified for early recognition of AKI. This article reviews the features, risk factors, renal function assessment, and prevention/treatment of AKI of preterm infants, in order to provide a reference for improving early diagnosis and treatment of AKI in preterm infants and long-term quality of life.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(4): 332-337]

Key words: Acute kidney injury; Biomarker; Preterm infant

肾脏是人体最主要的排泄器官,在代谢、维持机体内环境的稳定上起重要作用。人类第一个肾单位出现在胚胎第9周,持续发育到34~36周完成,约有60%肾单位在妊娠最后3周形成,到足月约有30~100万肾单位^[1]。由于功能性肾单位没有再生能力,数量随着年龄增长而减少,因此早产儿肾发育不成熟及与之相关的不良影响将伴随个体一生^[2]。本文就早产儿肾脏损伤、影响因素、肾功能监测及防治做一综述,为采取早期预防和治疗措施提供依据,以期提高早产儿远期生存质量。

1 早产儿肾损伤

早产儿指出生胎龄小于37周的新生儿,其胎龄越小,与之相关的并发症越多。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是新生儿重症监护病房(NICU)常见的并发症,指三个月以内的肾脏结构或功能异常,包括存在血、尿、组织学或影像学方面的异常肾损伤标志物,至此肾脏排泄废物及维持水、电解质的能力受损^[3]。Jetton等^[4]在改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)对AKI的诊断和分级基础

[收稿日期] 2017-12-20; [接受日期] 2018-02-12

[基金项目] 国家自然科学基金(81571480);四川省科技厅科研项目资金(2014NZ0014);泸州市科技局(泸州市政府-泸州医学院联合专项资金)(2013LZLY-J08)。

[作者简介] 章容,女,硕士研究生。

上,制定了新生儿AKI诊断及分级标准(表1),该标准适用于120 d以内的新生儿。早产儿AKI的发病率从2.4%~56%不等,胎龄越小,发生率越高,AKI是早产儿死亡的独立危险因素。Stojanović等^[5]研究显示,胎龄低于26周、27~28周、28~32周及大于32周早产儿患不同程度AKI病死率分别为80%、54.2%、14.6%、3.8%,提示胎龄越小,肾损伤越严重,病死率越高。多项研究表明,患AKI早产儿病死率明显高于无AKI^[6-8]。

表1 新生儿急性肾损伤KDIGO分级标准

分期	Scr在基线水平升高(mg/dL)	尿量[mL/(kg·h)]
0	无升高或<0.3	≥0.5
1	≥0.3(48 h)或≥1.5~1.9(7 d)	<0.5(6~12 h)
2	≥2.0~2.9	<0.5(≥12 h)
3	≥3或绝对值≥2.5或接受透析	<0.3(≥24 h)或12 h无尿

AKI与儿童期或成年后慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)、高血压等远期疾病密切相关。研究表明,存活下来的AKI早产儿成年后CKD发病率在27%~66.7%不等,持续性微量蛋白尿是最常见的肾后遗症表现,也是导致肾病发展、心血管疾病乃至死亡的主要危险因素^[9]。一项长达6年的随访显示,低于33周的早产儿尿微量白蛋白的发生率相似,继续随访到7岁,出现轻度肾小管功能不全、磷重吸收率下降、晨尿渗透压降低^[1]。Schiffl等^[10]对226名AKI幸存者的前瞻性观察研究显示14%在5年后发展成CKD,AKI后微量蛋白尿的持续时间可达4年^[11]。Mohamed等^[12]对低于34周的早产儿随访发现有14%发生肾钙盐沉积;Giapros等^[13]对肾钙盐沉积早产儿生后2年进行肾功能测定,发现肾小管功能受损。低出生体重儿的随访显示其基础血压值偏高,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)低,盐敏感性增高高达47%,足月儿只有18%^[14]。Starzec等^[15]对极低出生体重儿随访到11岁,发现肾体积减小,血尿素氮较7岁时升高,GFR降低,提示肾功能随着年龄增长呈恶化趋势。

2 影响早产儿肾损伤的因素

2.1 肾发育不成熟

早产儿出生时肾发育不成熟,其胎龄越小,

成熟的功能性肾单位越少^[16]。Sutherland等^[17]对出生后68 d内死亡的早产儿及相同胎龄的死胎患儿(对照组)进行尸检研究,发现早产儿肾小球横截面积、体积较对照组增大,肾小球代数增加,肾重量与胎龄呈正相关。研究同时发现早产儿约50%的肾小球为I期,未成熟阶段V期的肾小球(囊泡期、逗号期、s期)比例随着胎龄增加而降低,发展阶段II和III期肾小球比例随胎龄的增长而增加,发育异常肾小球比例占13%^[17]。Gubhaju等^[18]对狒狒进行研究发现,虽然早产出后肾脏持续发育,但肾小球发育异常的风险增加,发生率在0.2%~18%不等。

早产儿出生后肾脏持续发育,但一般4~6周发育停止^[19],肾单位数量永远达不到足月儿。早产儿肾小管功能不成熟,其GFR低于足月儿[<15 mL/(min·1.73 m²) vs 20 mL/(min·1.73 m²)],尿液浓缩能力下降,对肾上腺醛固酮的反应低^[20]。由于肾发育及功能的不成熟,临床上不恰当补液容易发生水钠潴留,引起电解质紊乱,也是出生后暴露于各种不良刺激引发AKI的基础。

2.2 围产期因素

流行病学研究报道,许多出生后及成年期疾病与胎儿期不利环境密切相关^[21]。各种妊娠期因素已被证实会引起肾单位数目减少,如母亲营养不良、药物使用、妊娠期糖尿病、孕妇压力等^[22]。孕期营养不足会导致胎儿宫内发育受限,各器官系统发育不成熟。母亲使用非甾体类抗炎药是引起早产及肾损伤的独立危险因素,非甾体类抗炎药通过抑制合成前列腺素从而导致肾灌注下降、尿量减少,引起肾损伤^[23]。Ojeda等^[21]研究证实类固醇激素、抗生素、血管紧张素转换酶抑制剂等会增加妊娠期肾损伤的风险。胎盘功能不全不仅会导致胎儿营养和代谢紊乱,还会引起急、慢性缺氧,导致肾生理及形态学异常。维生素A缺乏会影响输尿管芽的分支从而影响肾脏发育^[24]。此外妊娠期接触有害物质,如可卡因、酒精、射线、病毒等也是肾损伤的高危因素。

新生儿分娩时伴有低体重、低胎龄、低Apgar评分、导管插管、机械通气、肌力支持、升压支持、输血等事件,是引起AKI的独立危险因素^[8,20,25]。一项对于150例早产儿回顾性分析显示,94.8%的AKI早产儿出生体重小于1500 g,64.1%胎龄低于

28周^[5]。早产儿,尤其是低于1000g的早产儿,在生后1~4周失水率高是引起AKI的重要原因。机械通气时呼吸机参数设置不合理,会使胸腔内压力升高,在有效循环不足情况下导致心输出量降低,静脉回流减少,从而肾血流减少引起AKI。

2.3 疾病因素

研究表明,呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、窒息、缺血缺氧性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)、脓毒症、支气管肺发育不良、代谢性酸中毒、颅内出血、新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)、动脉导管未闭、输尿管膀胱异常等疾病是AKI发生的独立危险因素^[5,26-27]。有研究显示,围产期窒息的发生及严重程度与AKI发病率呈正相关,轻度和重度HIE患儿AKI发生率分别为4.8%、42.9%,有窒息及HIE的患儿血清尿素氮和肌酐水平高于对照组,差异有统计学意义^[26,28]。脓毒症会继发全身炎症反应,还可通过微血管炎、弥散性血管内凝血、脓毒性休克直接造成肾损害^[20]。Askenazi等^[27]研究显示,早产儿支气管肺发育不良与AKI相关,接受机械通气时间越长AKI发生率越高。国外一项对181例NEC新生儿的调查研究发现AKI发病率为54%,NEC可导致全身炎症反应和休克,引起肾脏在内的多系统器官衰竭^[29]。

2.4 药物因素

众所周知,肾毒性药物是引起肾损伤的原因之一。数据显示NICU中87%极低出生体重儿至少暴露于一种肾毒性药物,平均暴露周期为14d,胎龄越小、体重越轻,暴露率越高,AKI发生率越高^[19]。氨基糖苷类抗生素和非固醇类抗炎药是最常用的两类具有肾毒性的药物,其中庆大霉素、呋喃美辛、万古霉素居前三位(分别为86%、43%、25%)。庆大霉素影响输尿管芽分支,破坏肾单位发育,消炎痛能显著降低肾灌注压诱导AKI。过早暴露于布洛芬的狒狒肾发生区域面积减小,出现肾发育停止现象^[30]。

糖皮质激素对促进胎肺成熟,减少RDS、NEC、脑室出血等疾病,提高早产儿存活率有重要作用,但动物实验表明,妊娠早期暴露于过量的糖皮质激素,其后代成年高血压发生率显著增高,肾单位数目减少,随着年龄增长,出现左心室肥

大及心脏储备功能降低^[31]。Finken等^[32]随访研究提示,早产儿使用倍他米松其GFR明显下降,成年后慢性肾衰竭的风险增加。

3 早产儿肾损伤指标

3.1 传统评价指标

目前血清肌酐(serum creatinine, Scr)和尿量是临床上应用最广泛的判断肾功能的指标。但Scr受肌肉质量、性别、年龄、种族、药物等多种因素的影响,不能真正反映肾损伤的程度。新生儿出生后48~72h,Scr反映母体肌酐浓度。早产儿Scr下降速率不稳定,常常取决于胎龄,使得正常肌酐水平的分布范围很广,给临床诊断带来了困难^[33]。由于肾脏的功能储备,Scr通常在损伤发生后24~28h才升高,此时肾功能可能已有25%~50%丧失^[34]。此外,Scr不能区分肾损伤的性质和发生的时间,对于接受透析治疗的患者,Scr能被完全清除,而不能作为肾损伤和肾功能恢复的指标^[3]。

新生儿体内水含量比例高于成人,尤其是早产儿的水比例可达体重的80%,加上肾小管浓缩稀释功能不成熟,新生儿多为非少尿型肾损伤^[5,33],当Scr明显升高时,尿量可能正常甚至增加。此外患儿水合状态、利尿剂、梗阻会影响尿量,即使在重症监护病房,也不可能做到尿量的精确测量,因此,Scr和尿量作为肾损伤的评价指标,敏感性和特异性都不高。

3.2 新生物学标志物

基于传统评价指标的局限性,近年来新的高特异性和敏感性的生物学标志物被发现,其中最有可能无创、早期检测AKI的生物学标志物有:胱抑素C(cystatin-C, CysC)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule 1, KIM-1)等。

3.2.1 CysC CysC是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,分子量13kDa,由机体有核细胞以恒定的速率产生,能自由地通过肾小球基底膜而被清除,被近曲小管重吸收,是反映GFR的内源性标志物^[3]。CysC不能穿过胎盘,不受母亲肾功能

的影响,因此可以反映新生儿早期肾功能水平^[33]。在心胸外科手术及危重成人患者中,尿CysC可以独立预测AKI的发生及病死率^[35]。62例合并RDS和AKI的早产儿CysC分别高于有RDS但无AKI和正常对照组早产儿,且较Scr出现早^[36]。在窒息和无败血症的危重新生儿中,CysC是一个敏感的早期AKI的生物标志物^[28,35]。

3.2.2 IL-18 IL-18又称干扰素 γ 诱导因子,是IL-1家族细胞因子产生的24 kDa的促炎症细胞因子。在炎症发生后,可由单核细胞、巨噬细胞、近曲小管上皮细胞分泌。IL-18在缺血性损伤后6 h内升高,12 h达到高峰,为正常水平的25倍^[37]。在肾损伤发生后由近端小管诱导释放至尿液,被半胱氨酸蛋白酶1(caspase-1)清除,不受肾成熟影响。Li等^[35]证实尿IL-18可以作为非脓毒血症危重新生儿AKI的早期生物学预测指标,但其受炎症因素影响,其临床检测能力下降。

3.2.3 NGAL NGAL是分子量25 kDa的脂质运载蛋白超家族成员,主要由活化的中性粒细胞分泌,在健康肾脏人群的血浆及尿液中都难以检测到。但在肾移植、肾缺血、急性肾小管坏死、狼疮性肾炎等肾小管损伤时,NGAL可由髓袢升支粗段和集合管内皮细胞分泌到血浆和尿液中,尿NGAL在3 h内明显升高,6~12 h达到高峰。Kuribayashi等^[38]对40例极低出生体重儿生后1~8 d血清和尿NGAL及Scr连续进行监测,结果发现在第2~6天的尿NGAL可以预测随后第2天Scr的水平,Tabel等^[39]研究显示,AKI早产儿生后1 d、7 d的尿NGAL水平高于无AKI组(38.9 ng/mL vs 10.45 ng/mL)、(29.2 ng/mL vs 5.4 ng/mL)。

同时,血清NGAL可以作为心脏体外循环术(CPB)、早产儿窒息后预测AKI的早期生物学指标。CPB术后2 h、12 h血浆NGAL分别以100 ng/mL、125 ng/mL为标准,其检测灵敏度分别为100%、89.5%,特异度为90.5%、100%^[40]。早产儿窒息后2 h血浆NGAL浓度基准设为84.87 ng/mL,其灵敏度为69.0%,特异度为71.9%,4 h血浆NGAL值89.43 ng/mL的灵敏度、特异度分别为65.7%、74.3%^[41]。

3.2.4 KIM-1 KIM-1是一种分子量38.7 kDa的I型跨膜糖蛋白,正常组织中难以检测到,在肾脏发生缺血-再灌注或肾毒性损伤后明显上调。哺

乳动物中,KIM-1主要由肾小管上皮细胞表达,参与肾损伤及修复的过程。尿中KIM-1水平随着年龄的增长而升高,且男性高于女性水平,KIM-1可以用来评价是否存在急性肾小管坏死^[37]。CPB术后,发生AKI患儿2 h、24 h,血及尿KIM-1水平显著升高^[42]。KIM-1有助于临床前期和早期研究中的肾毒性检测,在美国KIM-1已被食品和药物管理局作为AKI生物标志物用于临床前药物开发。此外,一种半定量的检测KIM-1的试纸已经开发,能在15 min内产生结果^[37]。

4 改善早产儿肾损伤的措施

4.1 早期识别急性肾损伤

早期识别和诊断AKI是预防及治疗的前提,因此需要对早产儿病史做准确而全面评估,包括母亲孕期暴露事件、产前检查结果、出生胎龄、分娩时情况及产后体格检查、生命体征状况等。在对肾功能的评估重点还在于对血清电解质、液体出入量和体重的持续动态监测^[20]。尽管已有基于Scr和尿量的适用于新生儿AKI的诊断及分级标准,但由于Scr的滞后性,仅依赖于该指标用于早期识别AKI是远远不够的。由于单一生物标记物不可能满足敏感、特异、早期等要求,因此临床上可结合CysC、NGAL、KIM-1等多种早期生物学标志物,来早期预测AKI。

4.2 积极治疗

一旦筛查到AKI的危险因素,应给予积极预防,如及早治疗原发病,做好体液的出入量管理,尽量避免使用肾毒性药物等。在成人和儿童中,肾脏替代疗法是目前严重AKI患者的主要治疗方法,由于早产儿血流动力学及血容量的生理特殊性,肾脏替代疗法在新生儿尤其是早产儿AKI中使用还有限。尽管已有早产儿肾脏替代疗法成功案例^[43],但对于肾脏替代治疗的时机、模式选择、透析剂量没有统一的规范,需要根据胎龄、肾损伤的程度、并发症、技术经验水平、经济条件等因素选择个体化的治疗方案。

5 小结与展望

使用第一代肺表面活性剂的早产儿现在已经

成年,但CKD可能正在这部分人群中悄然流行^[16]。尽管AKI在临床中被广泛研究,但早产儿的AKI预防治疗工作仍面临着诸多问题和挑战,如促进肾成熟策略、新生物学标志物的临床运用、不同阶段液体管理、不同胎龄早产儿肾脏替代疗法标准等仍需更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Stritzke A, Thomas S, Amin H, et al. Renal consequences of preterm birth[J]. *Mol Cell Pediatr*, 2017, 4(1): 2.
- [2] Hartman HA, Lai HL, Patterson LT. Cessation of renal morphogenesis in mice[J]. *Dev Biol*, 2007, 310(2): 379-387.
- [3] Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate[J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41(3): 487-502.
- [4] Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24(2): 191-196.
- [5] Stojanović V, Barišić N, Milanović B, et al. Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(11): 2213-2220.
- [6] Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1): 1-7.
- [7] Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, et al. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2036-2043.
- [8] Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, et al. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(2): 303-311.
- [9] Mammen C, Al AA, Skippen P, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(4): 523-530.
- [10] Schiff H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7): 2235-2241.
- [11] Gallagher M, Cass A, Bellomo R, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(2): e1001601.
- [12] Mohamed GB, Ibrahim MA, Abdel Hameed WM. Nephrocalcinosis in pre-term neonates: a study of incidence and risk factors[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25(2): 326-332.
- [13] Giapros V, Tsoni C, Challa A, et al. Renal function and kidney length in preterm infants with nephrocalcinosis: a longitudinal study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10): 1873-1880.
- [14] Simonetti GD, Raio L, Surbek D, et al. Salt sensitivity of children with low birth weight[J]. *Hypertension*, 2008, 52(4): 625-630.
- [15] Starzec K, Klimek M, Grudzień A, et al. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(11): 2119-2126.
- [16] Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(6): 1168-1179.
- [17] Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7): 1365-1374.
- [18] Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, et al. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(6): F1668-F1677.
- [19] Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, et al. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(14): 1485-1490.
- [20] Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal acute kidney injury[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(2): e463-e473.
- [21] Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(2): 101-106.
- [22] Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. Renal development and neonatal adaptation[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(9): 773-780.
- [23] Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(7): 931-938.
- [24] Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(2): 58-66.
- [25] Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 725-729.e1.
- [26] Alaro D, Bashir A, Musoke R, et al. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia[J]. *Afr Health Sci*, 2014, 14(3): 682-688.
- [27] Askenazi D, Patil NR, Ambalavanan N, et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(9): 1511-1518.
- [28] Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(9): 1575-1582.
- [29] Criss CN, Selewski DT, Sunkara B, et al. Acute kidney injury in necrotizing enterocolitis predicts mortality[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(3): 503-510.
- [30] Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D, et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(10): F1286-F1292.
- [31] Wintour EM, Moritz KM, Johnson K, et al. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment[J]. *J Physiol*, 2003, 549(Pt 3): 929-935.
- [32] Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, et al. Antenatal glucocorticoid treatment is not associated with long-term metabolic risks in individuals born before 32 weeks of gestation[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(6): F442-F447.
- [33] Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C.

- Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 601568.
- [34] Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(2): 90-97.
- [35] Li Y, Fu C, Zhou X, et al. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(5): 851-860.
- [36] 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.
- [37] Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(8): 1074-1089.
- [38] Kuribayashi R, Suzumura H, Sairenchi T, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of acute kidney injury in premature infants[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3706-3710.
- [39] Tabel Y, Elmas A, Ipek S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(2): 167-174.
- [40] Fadel FI, Abdel Rahman AM, Mohamed MF, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 250-255.
- [41] Pejović B, Erić-Marinković J, Pejović M, et al. Detection of acute kidney injury in premature asphyxiated neonates by serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL) - sensitivity and specificity of a potential new biomarker[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2015, 25(3): 450-459.
- [42] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 863-869.
- [43] Harshman LA, Mufflutt M, Neuberger ML, et al. Peritoneal dialysis in an extremely low-birth-weight infant with acute kidney injury[J]. *Clin Kidney J*, 2014, 7(6): 582-585.

(本文编辑: 万静)