

慢性肾脏病母亲的新生儿结局

许照洁 综述 罗芳 审校

(浙江大学医学院附属第一医院儿科, 浙江杭州 310012)

[摘要] 约3%的孕妇患有慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。该文复习了关于CKD母亲 (包括透析和肾移植患者) 的新生儿结局的文献。文献显示: 妊娠合并CKD会增加新生儿发生早产、低出生体重及小于胎龄儿的风险, 但不增加发生先天结构畸形的风险; 从远期结局来看, 对子代体格发育、免疫功能无显著影响; 子代的神经发育结局与早产、低出生体重相关, 与宫内药物暴露无关。仍需更进一步的研究及随访以探讨CKD母亲的新生儿结局。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (1): 104-108]

[关键词] 慢性肾脏病; 透析; 肾移植; 妊娠结局; 新生儿

Outcome of neonates born to mothers with chronic kidney disease

XU Zhao-Jie, LUO Fang. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310012, China (Luo F, Email: csuanna@163.com)

Abstract: About 3% of pregnant women suffer from chronic kidney disease (CKD). This article reviews the literature on the outcomes of neonates born to mothers with CKD (including those undergoing dialysis and kidney transplantation), and the results show that CKD during pregnancy may increase the risk of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age infant, but it does not increase the risk of congenital anomalies. As for long-term outcomes, CKD during pregnancy has no significant impact on offspring's physical development and immune function. Neurodevelopmental outcome of offspring is associated with preterm birth and low birth weight, rather than intrauterine drug exposure. However, further research and follow-up are needed to investigate the outcome of neonates born to mothers with CKD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(1): 104-108]

Key words: Chronic kidney disease; Dialysis; Kidney transplantation; Pregnancy outcome; Neonate

高达6%的育龄妇女患有肾脏疾病, 约3%的孕妇合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)^[1]。根据改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 指南^[2] 定义, CKD是指肾脏结构或功能异常持续超过3个月, 满足以下任意一项超过3个月即可诊断: (1) 蛋白尿 (尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/d, 尿白蛋白肌酐比值 ≥ 30 mg/g); (2) 尿沉渣异常; (3) 肾小管相关病变; (4) 组织学异常; (5) 影像学结构异常; (6) 肾移植病史, 或者肾小球滤过率 < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)。CKD根据肾小球滤过率水平由高到低分为1~5期,

其中5期CKD通常伴有尿毒症的症状和体征, 需肾脏替代治疗, 即透析或肾移植。CKD根据其病因可分为以下类型: 肾小管间质性、肾小球性、糖尿病肾病、肾血管疾病、先天性肾脏或尿路异常、未明确^[3]。

患肾脏疾病的孕妇因血液动力学不稳定、尿毒症的促炎作用、药物的潜在不良反应等多因素影响胎盘的正常功能和胎儿发育, 导致不良新生儿结局^[4-5]。本文综述了CKD母亲所分娩的新生儿的结局, 为临床提供一定的参考作用。

[收稿日期] 2022-07-05; [接受日期] 2022-11-09

[作者简介] 许照洁, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 罗芳, 女, 副主任医师。Email: csuanna@163.com。

1 CKD相关药物对宫内胎儿的影响

1.1 免疫抑制剂

目前认为糖皮质激素、硫唑嘌呤、羟氯喹、钙调节磷酸酶抑制剂（环孢素、他克莫司）这些药物不会增加胎儿畸形率^[6-7]。一般情况下约10%的母体皮质醇被转移到胎儿循环，母亲中等剂量的外源性糖皮质激素不太可能导致胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍^[8]。硫唑嘌呤治疗的孕妇，后代先天异常的风险没有增加，但早产、宫内发育迟缓的发生率较普通人群高^[9]。雷帕霉素靶标抑制剂西罗莫司和依维莫司对胎儿的安全性尚不明确，只有少见病例报道^[10-11]，在动物实验上有胎儿毒性^[6]。霉酚酸酯、氨甲蝶呤、环磷酰胺对胎儿有致畸性，也会排泄到乳汁中，可导致头颅、五官、心脏及其他内脏器官等先天畸形和血细胞减少，需在怀孕前1~3个月停药^[6-7]。

1.2 生物制剂

对于部分免疫介导的CKD，在激素和其他免疫抑制剂治疗无效时，可能需生物制剂治疗。妊娠期应用生物制剂的研究不多，有限的病例报道显示使用利妥昔单抗、依库珠单抗、阿巴昔普、托珠单抗、贝利单抗等生物制剂未导致胎儿畸形率上升^[6, 12]。但利妥昔单抗对胎儿有潜在的B细胞耗竭风险，建议至少在怀孕前6个月停用^[6]。依库珠单抗主要用于治疗非典型溶血尿毒综合征，有病例报告显示在妊娠期使用对胎儿是相对安全的，但需要调整剂量^[13]。托珠单抗可用于治疗肾移植后的排斥反应，未发现对胎儿有明显的影响^[12]。虽然目前未发现生物制剂对胎儿有重大的不利影响，但因其证据有限，尚未推荐在妊娠期应用。

1.3 抗高血压药

妊娠期抗高血压药首选拉贝洛尔、硝苯地平、甲基多巴，这些药物对胎儿是安全的^[14]。 β -受体阻滞剂、可乐定、利尿剂是抗高血压的二线药物，美托洛尔、阿替洛尔及可乐定等 β -受体阻滞剂可能导致小于胎龄儿（small for gestational age infant, SGA）的发生，阿替洛尔在孕早期可能导致胎儿心动过缓，利尿剂会引起胎儿利尿^[15]。血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂可保护肾脏及延缓肾脏疾病进展，但能通过胎盘屏障，在妊娠中晚期有致畸性，可引起羊水过少、SGA、新生儿肾衰竭、肢体挛缩、颌面畸形、肺发育不良、动脉导管未闭、胎儿死亡等^[6]。近期的一项纳入

了188万孕妇的荟萃分析认为，妊娠早期使用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂也是发生先天畸形、心脏畸形和死产的危险因素^[16]。

1.4 其他药物

建议CKD患者在妊娠12~36周使用阿司匹林，可以降低先兆子痫的发生率，并且不会引起出血^[6, 17]。蛋白尿增多的孕妇发生血栓性事件的风险较高，建议使用低分子肝素降低静脉血栓的风险，低分子肝素很少甚至不通过胎盘转移，不影响胎儿凝血功能^[6]。

2 CKD母亲的新生儿早期结局

2.1 总体情况

CKD孕妇比正常孕妇发生不良新生儿结局的风险高，主要不良结局表现为早产、低出生体重、SGA^[4]。瑞典的一项研究^[3]纳入30年2 788 490例单胎妊娠，CKD母亲发生早产（包括胎龄<28周、28~31周、32~33周）的风险约为正常母亲的2倍，死产率无明显差异。在这些早产儿中，可能超过50%是有医学适应证的早产而不是自发性早产，比如由于母亲的健康状况（高血压、先兆子痫、肾功能恶化等）或胎儿问题（宫内生长受限、宫内窘迫、心率/心律异常、超声异常等）。

孕妇肾功能不全的程度是影响新生儿结局的关键因素。血肌酐浓度和蛋白尿作为评估妊娠期肾功能损害的可测量的标志物，可以预测不良妊娠结局，即孕前肌酐水平、孕期最高肌酐水平、蛋白尿水平越高，新生儿胎龄越小，出生体重越低^[18]。24 h尿蛋白>2 g、CKD分期4~5期及基线高血压是早产的危险因素^[19-20]。大量蛋白尿导致的母体低蛋白血症，以及母体高血压，均会导致胎盘灌注不良，胎儿长期慢性缺氧和营养物质供应不足，引起胎儿生长受限^[5]。这些结果提示，更好地控制尿蛋白和基线血压可以改善新生儿结局。糖尿病肾病、肾血管疾病和先天性肾病患者不良妊娠结局的风险高于其他CKD亚型^[3]，可能与这些疾病存在功能性肾单位减少有关^[20]。

2.2 透析合并妊娠

CKD进展到终末期肾病时往往需要透析治疗，且因母亲血流动力学不稳定损害子宫-胎盘循环，血压、尿蛋白控制不良影响胎盘灌注，以及尿素氮等体内代谢产物堆积等原因，需透析治疗的妊娠患者发生不良新生儿结局的风险比其他未透析

的CKD妊娠患者更高^[21]。一项荟萃分析^[22]显示,透析治疗的母亲其新生儿早产发生率 $\geq 80\%$,平均胎龄为33周,平均出生体重为1 750 g,SGA发生率为32%,主要结构先天畸形的发生率与普通人群类似。腹膜透析与血液透析相比,腹膜透析的妊娠率更低,可能与腹腔内透析液对卵巢输卵管及子宫的机械/炎症作用有关;SGA发生率更高,可能与胎盘受到腹膜透析机制的不良影响有关;但两者早产发生率无显著差异^[22-23]。

透析治疗的孕妇分娩的新生儿结局与透析疗效相关。增加每周透析频率和透析持续时间,强化透析(每周 >36 h)比标准透析(≤ 20 h/周)血压控制更好且波动较小^[24],并且由于循环容量的改善及血尿素氮和其他代谢物的清除,降低了早产率和SGA发生率^[22]。Hladunewich等^[25]研究显示,每周透析时间(43 ± 6) h的透析妊娠患者与每周透析时间(17 ± 5) h的透析妊娠患者相比,新生儿的活产率及胎龄均更高。Luders等^[26]认为平均透析前尿素氮维持在 <35 mg/dL与更好的新生儿结局相关。这提示在透析治疗过程中妊娠需要制定严格合理的透析计划,并注意监测血尿素氮等指标,建议每周透析时间 >36 h并且维持透析前尿素氮 <35 mg/dL,以改善在透析中妊娠的新生儿结局。

2.3 肾移植合并妊娠

肾移植患者不论CKD分期,剖宫产率都较高,新生儿的主要结构先天畸形发生率与普通人群相似^[20, 27],早产风险是无肾脏疾病孕妇的2.46倍,SGA发生的风险是无肾脏疾病孕妇的1.74倍^[28]。一项荟萃分析^[27]纳入了不同地区及人种的4 174例肾移植患者共6 712次妊娠,其中活产率为72.9%,流产率为15.4%(包括人工流产率12.4%),死产率为5.1%,新生儿病死率为3.8%,剖宫产率为62.6%,早产率为43.1%,新生儿平均胎龄为34.9周,平均出生体重为2 470 g。肾移植患者一般是在肾功能相对正常且稳定的情况下怀孕,其新生儿的平均胎龄、出生体重高于透析妊娠患者。Piccoli等^[20]比较了不同CKD分期的肾移植患者、非肾移植CKD患者、健康人群的新生儿结局,显示肾移植患者不良妊娠结局的风险与具有相应程度肾功能损害和高血压程度的非肾移植患者的风险相似,但在肾功能正常的CKD1期患者中,肾移植后的母亲相比非肾移植后的母亲,前者的新生儿发生早产、极早早产、SGA的风险更高,出生体重更低。由此可看出孕母肾功能损害

的程度是决定新生儿结局的关键因素。

肾移植后的受孕时间建议至少间隔1年,并且肾功能稳定(血清肌酐 <1.5 mg/dL,没有或者微量蛋白尿),且不需要服用有致畸作用的免疫抑制药物^[29]。Shah等^[27]的荟萃分析显示肾移植后2~3年受孕者活产率最低,新生儿病死率最高,母亲并发症如先兆子痫发生率也最高。因此,建议在肾移植后1~2年受孕,有利于新生儿结局。

3 CKD母亲子代的远期结局

有关CKD母亲所生子代的远期结局的研究较少,大多集中在一般发育(体重、身高)、免疫功能、神经认知和行为发育这几个方面。

3.1 一般发育

虽然CKD母亲的新生儿早产和SGA的比例相对普通人群高,但在后期能追赶生长至正常。Dinelli等^[30]发现肾移植母亲的早产儿在第1年内身高和体重追赶良好。Bachmann等^[31]对肾移植患者的32名婴儿进行2年的随访,儿童的一般健康和体格检查均无异常,在纠正年龄12个月和24个月时发育正常的比例为94%。

3.2 免疫功能

CKD母亲所使用的免疫抑制药物可能对新生儿存在潜在的不良反应,如影响免疫功能,但是可恢复。Ono等^[32]比较了免疫抑制治疗的肾移植母亲和健康母亲所生婴儿的免疫表型特征和免疫功能,肾移植母亲均服用硫唑嘌呤和泼尼松,70.4%服用他克莫司,其新生儿的CD4⁺T细胞数、自然杀伤T细胞数、B细胞数及活化CD8⁺T细胞百分比均减少,生后1年内因感染性疾病入院的风险更高($OR=4.351$),所有入院婴儿在宫内都曾暴露于他克莫司。到8月龄时,上述免疫细胞减少的现象大多不再被观察到。该研究中18%的肾移植母亲选择母乳喂养,随访结果显示哺乳期母亲使用免疫抑制药物不影响婴儿生后淋巴细胞追赶至正常水平。

3.3 神经认知和行为发育

Schreiber-Zamora等^[33]对比了肾移植母亲和健康母亲所生的子代3岁时的神经发育,Nulman等^[34]对比了宫内接触环孢素的儿童与普通儿童8岁时的发育情况,两项研究得出了相似的结论:在出生胎龄相近的情况下,两组儿童的神经认知和行为得分没有显著差异,他们认为儿童的神经

认知发展与宫内是否暴露于免疫抑制药物无关,可能受早产、出生体重、SGA影响更大。胎龄<32周早产和极低出生体重(<1 500 g)是成年期低智商的重要风险因素^[35]。Yoneda等^[36]的研究评估早产儿3岁时的神经发育,认为子痫前期合并母亲肾功能不全及胎龄<30周是神经发育不良的危险因素。如前文所述,CKD母亲的子代更有可能早产,而且极低出生体重的婴儿有相当长的健康和教育需求,可能有严重的神经发育障碍的风险。对此,临床上需要肾内科、产科、儿科合作,在保证母亲安全的前提下,尽可能避免或者减少早产、低出生体重、SGA的发生,以及保障早产儿出生后的支持治疗。

4 结语

综上所述,CKD母亲的新生儿不良结局的风险增加,主要表现在早产、低出生体重及SGA的发生率增加,其中需要透析治疗的母亲分娩的新生儿风险最高。但不论母亲的CKD分期如何,其子代先天畸形的风险均无增加。CKD母亲孕期需选择合适的药物以平衡母体疾病的控制和胎儿的安全,并避免有致畸作用的药物,生物制剂如单抗类药物作为治疗CKD的新型药物具有发展前景。关于CKD母亲的子代的体格发育、免疫功能,虽然在刚出生时有所影响,但在后期可恢复正常水平。而CKD母亲子代的神经行为和认知发育,目前的研究认为与早产、低出生体重相关,与是否宫内暴露于相关药物无关。总之,需要多学科合作以改善CKD母亲的新生儿结局。

[参 考 文 献]

- [1] Piccoli GB, Zakharova E, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for higher awareness. A pragmatic review focused on what could be improved in the different CKD stages and phases[J]. J Clin Med, 2018, 7(11): 415. PMID: 30400594. PMCID: PMC6262338. DOI: 10.3390/jcm7110415.
- [2] Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference[J]. Kidney Int, 2021, 100(3): 516-526. PMID: 34252450. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.028.
- [3] Al Khalaf SY, O'Reilly ÉJ, McCarthy FP, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease and chronic hypertension: a national cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(3): 298.e1-298.e20. PMID: 33823152. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.045.
- [4] Haseler E, Melhem N, Sinha MD. Renal disease in pregnancy: fetal, neonatal and long-term outcomes[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 57: 60-76. PMID: 30930143. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.018.
- [5] 黄雯. 妊娠对肾脏的影响及慢性肾脏病患者的妊娠问题[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(6): 245-249. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.06.002.
- [6] Sarwar A. Drugs in renal disease and pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 57: 106-119. PMID: 31031053. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.03.006.
- [7] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5): 795-810. PMID: 26888948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
- [8] de Vetten L, van Stuijvenberg M, Kema IP, et al. Maternal use of prednisolone is unlikely to be associated with neonatal adrenal suppression: a single-center study of 16 cases[J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(8): 1131-1136. PMID: 28695270. PMCID: PMC5511318. DOI: 10.1007/s00431-017-2949-1.
- [9] Belizna C, Meroni PL, Shoenfeld Y, et al. *In utero* exposure to Azathioprine in autoimmune disease. Where do we stand? [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(9): 102525. PMID: 32240856. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102525.
- [10] Ebrahimi-Fakhari D, Stires G, Hahn E, et al. Prenatal sirolimus treatment for rhabdomyomas in tuberous sclerosis[J]. Pediatr Neurol, 2021, 125: 26-31. PMID: 34624607. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.09.014.
- [11] Cavalheiro S, da Costa MDS, Richtmann R. Everolimus as a possible prenatal treatment of *in utero* diagnosed subependymal lesions in tuberous sclerosis complex: a case report[J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(12): 3897-3899. PMID: 34008055. DOI: 10.1007/s00381-021-05218-4.
- [12] Colla L, Diena D, Rossetti M, et al. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era[J]. J Nephrol, 2018, 31(3): 361-383. PMID: 29476421. DOI: 10.1007/s40620-018-0477-3.
- [13] Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview[J]. J Nephrol, 2019, 32(1): 17-25. PMID: 30159857. DOI: 10.1007/s40620-018-0517-z.
- [14] Ashworth D, Battersby C, Green M, et al. Which antihypertensive treatment is better for mild to moderate hypertension in pregnancy? [J]. BMJ, 2022, 376: e066333. PMID: 35042721. DOI: 10.1136/bmj-2021-066333.
- [15] Gouveia IF, Silva JR, Santos C, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease[J]. J Bras Nefrol, 2021, 43(1): 88-102. PMID: 33460427. PMCID: PMC8061969. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0055.
- [16] Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Increased risk of major congenital malformations in early pregnancy use of angiotensin-converting-

- enzyme inhibitors and angiotensin-receptor-blockers: a meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(8): e3453. PMID: 33779043. DOI: 10.1002/dmrr.3453.
- [17] Wang M, Chen S, He Y, et al. Low-dose aspirin for the prevention of severe preeclampsia in patients with chronic kidney disease: a retrospective study : this is the study for kidney and pregnancy[J]. *J Nephrol*, 2021, 34(5): 1631-1639. PMID: 33914255. DOI: 10.1007/s40620-021-01049-3.
- [18] Dvořák J, Koucký M, Jančová E, et al. Chronic kidney disease and pregnancy outcomes[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21299. PMID: 34716386. PMCID: PMC8556278. DOI: 10.1038/s41598-021-00670-3.
- [19] He Y, Li Z, Chen S, et al. Pregnancy in patients with stage 3-5 CKD: maternal and fetal outcomes[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 29: 86-91. PMID: 35803200. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.06.005.
- [20] Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Outcomes of pregnancies after kidney transplantation: lessons learned from CKD. A comparison of transplanted, nontransplanted chronic kidney disease patients and low-risk pregnancies: a multicenter nationwide analysis[J]. *Transplantation*, 2017, 101(10): 2536-2544. PMID: 28114169. DOI: 10.1097/TP.0000000000001645.
- [21] Hewawasam E, Davies CE, Li Z, et al. Determinants of perinatal outcomes in dialyzed and transplanted women in Australia[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(6): 1318-1331. PMID: 35685315. PMCID: PMC9171625. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.03.015.
- [22] Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(11): 1915-1934. PMID: 26614270. DOI: 10.1093/ndt/gfv395.
- [23] Shah S, Christianson AL, Meganathan K, et al. Racial differences and factors associated with pregnancy in ESKD patients on dialysis in the United States[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(12): 2437-2448. PMID: 31554657. PMCID: PMC6900804. DOI: 10.1681/ASN.2019030234.
- [24] Wiles K, de Oliveira L. Dialysis in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 57: 33-46. PMID: 30606688. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.11.007.
- [25] Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(5): 1103-1109. PMID: 24525032. PMCID: PMC4005313. DOI: 10.1681/ASN.2013080825.
- [26] Luders C, Titan SM, Kahhale S, et al. Risk factors for adverse fetal outcome in hemodialysis pregnant women[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(5): 1077-1088. PMID: 30197974. PMCID: PMC6127404. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.013.
- [27] Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: meta analysis and systematic review[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 24. PMID: 30674290. PMCID: PMC6345071. DOI: 10.1186/s12882-019-1213-5.
- [28] Chewcharat A, Kattah AG, Thongprayoon C, et al. Comparison of hospitalization outcomes for delivery and resource utilization between pregnant women with kidney transplants and chronic kidney disease in the United States[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26(11): 879-889. PMID: 34240784. DOI: 10.1111/nep.13938.
- [29] Ponticelli C, Zaina B, Moroni G. Planned pregnancy in kidney transplantation. A calculated risk[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(10): 956. PMID: 34683097. PMCID: PMC8537874. DOI: 10.3390/jpm11100956.
- [30] Dinelli MIS, Ono E, Viana PO, et al. Growth of children born to renal transplanted women[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(9): 1201-1207. PMID: 28721465. DOI: 10.1007/s00431-017-2965-1.
- [31] Bachmann F, Budde K, Gerland M, et al. Pregnancy following kidney transplantation: impact on mother and graft function and focus on childrens' longitudinal development[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 376. PMID: 31646983. PMCID: PMC6813087. DOI: 10.1186/s12884-019-2496-z.
- [32] Ono E, Dos Santos AM, Viana PO, et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(6): 1654-1665. PMID: 25833197. DOI: 10.1111/ajt.13143.
- [33] Schreiber-Zamora J, Szpotanska-Sikorska M, Drozdowska-Szymczak A, et al. Neurological development of children born to mothers after kidney transplantation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(9): 1523-1527. PMID: 29157047. DOI: 10.1080/14767058.2017.1407754.
- [34] Nulman I, Sgro M, Barrera M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed *in utero* to ciclosporin after maternal renal transplant[J]. *Paediatr Drugs*, 2010, 12(2): 113-122. PMID: 20095652. DOI: 10.2165/11316280-000000000-00000.
- [35] Eves R, Mendonça M, Baumann N, et al. Association of very preterm birth or very low birth weight with intelligence in adulthood: an individual participant data meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(8): e211058. PMID: 34047752. PMCID: PMC8329745. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1058.
- [36] Yoneda N, Yoneda S, Tsuda S, et al. Pre-eclampsia complicated with maternal renal dysfunction is associated with poor neurological development at 3 years old in children born before 34 weeks of gestation[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 624323. PMID: 33996679. PMCID: PMC8116540. DOI: 10.3389/fped.2021.624323.

(本文编辑: 邓芳明)