

儿童原发性肾病综合征并发急性肾损伤的早期识别

高洁 陈朝英 涂娟 耿海云 李华荣 孙金山 王楠楠 黄永莉

(首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科, 北京 100020)

[摘要] **目的** 探讨儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发病率、相关危险因素,以及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾脏损伤因子1(kidney injury molecule-1, KIM-1)在PNS儿童并发AKI早期识别中的作用。**方法** 前瞻性收集2021年1月—2022年10月于首都儿科研究所附属儿童医院住院治疗的PNS患儿的临床资料,根据是否并发AKI分为AKI组(47例)及非AKI组(169例)。采用多因素logistic回归分析探讨PNS并发AKI的危险因素,并比较各组间患儿尿KIM-1、NGAL水平与AKI分期的相关性。**结果** PNS患儿并发AKI的发病率为21.8%。多因素logistic回归分析显示,激素耐药型肾病综合征、消化道感染、大量蛋白尿是PNS患儿并发AKI的危险因素($P<0.05$)。AKI患儿尿KIM-1、NGAL水平高于非AKI组($P<0.05$),且AKI 2期亚组、AKI 3期亚组尿NGAL、KIM-1水平高于AKI 1期亚组($P<0.017$)。**结论** KIM-1和NGAL可作为早期诊断PNS患儿合并AKI的生物标志物。确定PNS患儿并发AKI的重点监测人群,加强相关危险因素的监测具有重要意义。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(9): 921-925]

[关键词] 原发性肾病综合征; 急性肾损伤; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾脏损伤因子1; 儿童

Early identification of acute kidney injury in children with primary nephrotic syndrome

GAO Jie, CHEN Chao-Ying, TU Juan, GENG Hai-Yun, LI Hua-Rong, SUN Jin-Shan, WANG Nan-Nan, HUANG Yong-Li. Department of Kidney Internal Medicine, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Chen C-Y, Email: chenchaoying484@126.com)

Abstract: Objective To investigate the incidence and risk factors for acute kidney injury (AKI) in children with primary nephrotic syndrome (PNS), as well as the role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the early identification of AKI in these children. **Methods** A prospective collection of clinical data from children hospitalized with PNS at the Children's Hospital of the Capital Institute of Pediatrics from January 2021 to October 2022 was conducted. The children were divided into two groups based on the presence of AKI: the AKI group (47 cases) and the non-AKI group (169 cases). The risk factors for AKI in children with PNS were identified by multivariate logistic regression analysis. Urinary KIM-1 and NGAL levels were compared between the AKI and non-AKI groups, as well as among the different stages of AKI. **Results** The incidence of AKI in children with PNS was 21.8%. Multivariate logistic regression analysis revealed that steroid-resistant nephrotic syndrome, gastrointestinal infections, and heavy proteinuria were independent risk factors for AKI in these children with PNS ($P<0.05$). Urinary KIM-1 and NGAL levels were higher in the AKI group compared to the non-AKI group ($P<0.05$), and the urinary NGAL and KIM-1 levels in the AKI stage 2 and stage 3 subgroups were higher than those in the AKI stage 1 subgroup ($P<0.017$). **Conclusions** KIM-1 and NGAL can serve as biomarkers for the early diagnosis of AKI in children with PNS. Identifying high-risk populations for AKI in children with PNS and strengthening the monitoring of related risk factors is of significant importance. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 921-925]

Key words: Primary nephrotic syndrome; Acute kidney injury; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Kidney injury molecule-1; Child

[收稿日期] 2024-05-13; [接受日期] 2024-08-07

[基金项目] 北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(QML20201309)。

[作者简介] 高洁, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 陈朝英, 女, 主任医师。Email: chenchaoying484@126.com。

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 是临床常见的儿科肾脏疾病之一, PNS 患儿常见并发症包括感染、血栓及急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)。近年来, PNS 患儿并发 AKI 的发病率逐渐上升。血肌酐 (serum creatinine, Scr) 和尿量是目前 AKI 的诊断指标, 但受到年龄、种族、饮食等因素的影响, 难以作为特异性的肾功能损伤生物学指标, 而且其在机体中的蓄积程度只与肾小球滤过率有关, 不能准确反映肾小管损伤及坏死情况, 难以作为临床早期诊断治疗 PNS 合并 AKI 患儿的临床生物学检测指标^[1]。因此, 可早期无创评估肾损伤的生物标志物逐渐受到重视。

国外学者研究表明, 血和尿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) 是儿童 AKI 的早期敏感诊断指标之一, 且特异性优于 Scr^[2]。但是, 关于 NGAL、KIM-1 在国内儿童 AKI 中的作用研究尚处于起步阶段。既往研究多关注儿童 PNS 并发 AKI 的原因, PNS 患儿尿 NGAL、KIM-1 水平与 AKI 分期之间的关系未见报道。此外, 尿 NGAL、KIM-1 的监测尚未广泛应用于临床, PNS 患儿合并 AKI 的过程存在慢性病程急性加重情况, 频繁监测会加重患儿经济负担, 且增加抽血的痛苦。本研究亦对 PNS 患儿合并的 AKI 的危险因素进行分析, 对 AKI 高危患儿加强监测, 建立早期预警机制, 可有效早期发现 AKI 并采取治疗, 有助于缩短住院时间, 减少住院费用, 改善预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性收集 2021 年 1 月—2022 年 10 月于我院住院的 216 例 PNS 患儿的病例资料。纳入标准: 具有完整临床资料且符合 PNS 诊断标准 (大量蛋白尿: 24 h 尿蛋白定量 ≥ 50 mg/kg; 低蛋白血症: 血清白蛋白低于 25 g/L; 水肿; 高脂血症)^[3]。排除标准: 家长拒绝; 排除继发因素所致肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS)。

AKI 诊断标准参照 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 标准^[4], 即 48 h 内 Scr 升高 >26.5 $\mu\text{mol/L}$, 或 7 d 内 Scr 升高达基础值 1.5 倍以上。AKI 1 期: Scr 升高至基础值的 1.5~1.9 倍或 ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$;

AKI 2 期: Scr 升高至基础值的 2.0~2.9 倍; AKI 3 期: Scr 升高至基础值的 3.0 倍或 ≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$ 。基线 Scr 水平定义为入院前 6 个月内或者住院期间获得的最低 Scr 值作为基础值。重复入院的患儿收集 Scr 波动幅度最大的数值, AKI 的分期由 AKI 发生后的峰值 Scr 水平决定。PNS 并发 AKI 的患儿设为 AKI 组, 并根据诊断标准分为 AKI 1 期亚组、AKI 2 期亚组、AKI 3 期亚组; 无 AKI 的 PNS 患儿设为非 AKI 组。以知情同意书形式告知家长本研究需定期留取尿液检查, 该研究已通过我院伦理委员会批准 (SHERLL2021009)。

1.2 临床资料收集

收集患儿临床资料, (1) 临床激素的治疗反应, 包括: 激素敏感型 NS (steroid-sensitive NS, SSNS)、激素耐药型 NS (steroid-resistant NS, SRNS)、激素依赖型 NS (steroid-dependent NS, SDNS)^[3]; (2) 临床症状及实验室检查结果; (3) 肾毒性药物^[5]使用情况, 包括钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)、肾素-血管紧张素转换酶阻滞剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、利尿剂和肾毒性抗生素。

1.3 尿 NGAL 和 KIM-1 的检测

收集所有 PNS 患儿的晨尿标本, 3 000 r/min, 离心 15 min, 取上清液 1 mL, -80°C 冻存。按照说明书采用酶联免疫吸附方法检测尿 NGAL、KIM-1 (试剂盒购自中国上海江莱生物科技有限公司)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 事后两两比较采用 Bonferroni 法, 两两比较的检验水准为 0.017。危险因素分析采用多因素 logistic 回归分析。除两两比较外, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 PNS 患儿 216 例, 非 AKI 组 169 例 (78.2%); AKI 组 47 例 (21.8%), 其中 AKI 1 期 26 例 (55%), 2 期 13 例 (28%), 3 期 8 例 (17%)。

2.2 PNS 患儿并发 AKI 的单因素分析

AKI 组患儿 SRNS、消化道感染、CNI 使用、

低蛋白血症和大量蛋白尿比例高于非 AKI 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 PNS 患儿并发 AKI 的单因素分析

项目	非 AKI 组 ($n=169$)	AKI 组 ($n=47$)	Z/χ^2 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	4(3, 7)	4(2, 6)	-1.563	0.118
男性 [例(%)]	112(66.3)	32(68.1)	0.054	0.816
激素治疗反应 [例(%)]				
SSNS	122(72.2)	22(46.8)	14.939	0.001
SDRS	17(10.1)	4(8.5)		
SRNS	30(17.8)	21(44.7)		
呼吸道感染 [例(%)]	23(13.6)	9(19.1)	0.894	0.344
消化道感染 [例(%)]	21(12.4)	19(40.4)	19.106	<0.001
肾毒性药物 [例(%)]				
头孢类抗生素	11(6.5)	3(6.4)	0.000	1.000
利尿剂	32(18.9)	9(19.1)	0.001	0.974
CNI	39(23.1)	23(48.9)	10.786	0.001
ACEI	11(6.5)	5(10.6)	0.411	0.521
高血压 [例(%)]	14(8.3)	8(17.0)	2.188	0.139
低蛋白血症 [例(%)]	33(19.5)	18(38.3)	7.184	0.007
大量蛋白尿 [例(%)]	36(21.3)	23(48.9)	14.144	<0.001

注: [AKI] 急性肾损伤; [SSNS] 激素敏感型肾病综合征; [SDNS] 激素依赖型肾病综合征; [SRNS] 激素耐药型肾病综合征; [CNI] 钙调磷酸酶抑制剂; [ACEI] 肾素-血管紧张素转换酶阻滞剂。

2.3 PNS 患儿并发 AKI 的多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析结果显示, SRNS、消

化道感染、大量蛋白尿是 PNS 患儿并发 AKI 的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 PNS 患儿并发 AKI 的多因素 logistic 回归分析

项目	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
激素治疗反应						
SDNS	0=SSNS, 1=SDNS,	0.266	0.583	0.208	0.649	1.304(0.416~4.085)
SRNS	2=SRNS	1.397	0.626	4.987	0.026	4.043(1.186~13.777)
消化道感染	0=无, 1=有	1.058	0.383	7.632	0.006	2.881(1.360~6.104)
CNI 使用	0=无, 1=有	-0.434	0.600	0.522	0.470	0.648(0.200~2.102)
低蛋白血症	0=无, 1=有	-1.592	0.873	3.321	0.068	0.204(0.037~1.128)
大量蛋白尿	0=无, 1=有	2.444	0.868	7.922	0.005	11.516(2.100~63.143)

注: [SSNS] 激素敏感型肾病综合征; [SDNS] 激素依赖型肾病综合征; [SRNS] 激素耐药型肾病综合征; [CNI] 钙调磷酸酶抑制剂。已进行共线性分析, 所有的方差膨胀因子均小于 5, 提示各变量无共线性。

2.4 两组尿 NGAL 和 KIM-1 水平比较

AKI 组尿 NGAL、KIM-1 水平高于非 AKI 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 AKI 各分期尿 NGAL 和 KIM-1 水平比较

AKI 1 期亚组、AKI 2 期亚组、AKI 3 期亚组尿

NGAL、KIM-1 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。事后两两比较显示, AKI 2 期亚组、AKI 3 期亚组尿 NGAL、KIM-1 水平高于 AKI 1 期亚组 ($P < 0.017$)。见表 4。

表 3 非 AKI 组与 AKI 组尿 NGAL、KIM-1 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	NGAL (ng/mL)	KIM-1 (pg/mL)
非 AKI 组	169	98.77(69.31, 167.31)	68.32(37.59, 95.65)
AKI 组	47	411.21(267.69, 569.91)	284.68(174.59, 395.27)
Z 值		-9.081	-9.343
P 值		<0.001	<0.001

注: [AKI] 急性肾损伤; [NGAL] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; [KIM-1] 肾脏损伤因子 1。

表 4 AKI 各分期尿 NGAL、KIM-1 水平比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	NGAL (ng/mL)	KIM-1 (pg/mL)
AKI 1 期亚组	26	291.82(195.65, 409.91)	188.94(117.54, 284.18)
AKI 2 期亚组	13	502.22(395.57, 576.2) ^a	292.29(282.03, 413.84) ^a
AKI 3 期亚组	8	813.03(652.09, 959.11) ^a	496.66(469.45, 584.34) ^a
H 值		29.191	24.817
P 值		<0.001	<0.001

注: [AKI] 急性肾损伤; [NGAL] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; [KIM-1] 肾脏损伤因子 1。a 示与 AKI 1 期亚组比较, $P<0.017$ 。

3 讨论

PNS 是一种常见的儿童慢性肾小球疾病, 患有 PNS 的儿童有发生并发症的风险, 北美于 2015 年进行了一项多中心的回顾性研究, 结果表明儿童 PNS 并发 AKI 发病率达 50.9%, 成为除感染、静脉血栓之外的第 3 大并发症, PNS 并发 AKI 的患儿平均住院时间更长、费用更多, 此类患儿需更多关注及监测^[6]。

一些儿科临床研究显示, 感染、肾毒性药物和 SRNS 为 PNS 并发 AKI 的危险因素^[5-9]。本研究多因素 logistic 回归分析结果显示, SRNS、消化道感染是 PNS 患儿并发 AKI 的独立危险因素, 与其他中心报道^[6-10]一致。感染是 NS 中 AKI 的常见触发因素, 一项单中心研究对 119 例患有 AKI 的 NS 儿童进行分析, 结果显示感染占 56%^[8]。在消化道感染情况下, 患儿因呕吐、腹泻等肾前性因素, 全身有效血容量减少, 肾脏的循环血量降低, 使肾小球滤过率突然或持续下降, 引起氮质废物体内储留, 水、电解质和酸碱平衡紊乱, 促进 AKI 的发生。

肾毒性药物是 AKI 常见原因^[6, 11-13], 常见药物包括 ACEI、CNI 和肾毒性抗生素。肾毒性药物数量的增加、暴露时长和暴露强度均与 AKI 风险增加有关^[6]。本研究中, AKI 患儿 CNI 的使用比例 (48.9%) 明显高于无 AKI 患儿 (23.1%), 但多因素 logistic 回归分析显示 CNI 并非 PNS 患儿合并 AKI 的独立危险因素, 这可能与近年来, 本研究中心加强了对 PNS 患儿服用 CNI 期间的监测, 在感染或入量不足时, 应减量或停服 CNI, 并增加监测频率, 及时调整药物剂量有关。

本研究结果显示, 大量蛋白尿是 PNS 患儿并发 AKI 的独立危险因素。由于长期大量蛋白尿可以造成肾小球高滤过, 加速肾小球的损伤, 导致局灶节段性肾小球硬化, 同时也使肾小管、肾间质炎症反应加重, 逐渐导致肾间质纤维化, 故大量

蛋白尿或蛋白尿持续不缓解的 PNS 并发 AKI 患儿更需要密切监测^[13-14]。

AKI 会加重患儿病情, 增加治疗难度, 然而 PNS 并发 AKI 早期积极治疗其肾功能不全多数可逆转。本研究中, PNS 患儿并发 AKI 的发病率为 21.8%, 2016 年本中心既往研究中, PNS 患儿并发 AKI 的发病率为 34.3%^[15], 这与近几年我中心在 PNS 患儿治疗过程中, 对并发 AKI 相关危险因素进行重点监测并及时调整治疗有关。故早期诊断及早期正确的治疗至关重要^[16]。

研究显示, 血清或尿液 NGAL 和 KIM-1 可协助识别亚临床 AKI 患者^[17]。NGAL 是一种 21 kDa 的脂质运载蛋白超家族蛋白。NGAL 是针对细菌感染的先天免疫的重要组成部分, 在各种疾病状态下由免疫细胞、肝细胞和肾小管细胞表达^[18]。NGAL 的来源是近端肾小管细胞, 在 AKI 早期可在尿液中检测到。当发生 AKI 时, 亨勒氏环和远曲小管中 NGAL 的产生可增加 1 000 倍^[19]。人 KIM-1 是一种上皮细胞黏附分子, 含有一个新的免疫球蛋白结构域。KIM-1 信使 RNA 和蛋白质在正常肾脏中以低水平表达, 但在肾前性肾损伤和再灌注后其表达增强^[20-21]。

本研究中, AKI 组尿 NGAL、KIM-1 水平高于非 AKI 组, 且 AKI 2 期亚组、AKI 3 期亚组高于 AKI 1 期亚组, 提示尿 NGAL、KIM-1 是监测 PNS 合并 AKI 的特异性指标, 可早期识别 AKI, 并可对 AKI 的严重程度进行初步监测。尿标本留取简单, 减少了频繁抽血监测给患儿带来的痛苦, 有助于早期诊断儿童 PNS 合并 AKI。

本研究存在一定局限性: 本研究为单中心研究, 纳入患儿数量有限, 需多中心研究来验证尿 NGAL、KIM-1 为协助诊断 PNS 并发 AKI 的理想早期生物学标志物。

综上所述, KIM-1 和 NGAL 可作为早期诊断 PNS 患儿合并 AKI 的生物标志物。确定 PNS 患儿并

发 AKI 的重点监测人群, 加强相关危险因素的监测具有重要意义。

作者贡献声明: 高洁负责数据收集, 文章撰写, 数据统计; 陈朝英、涂娟负责文章评审及修改; 耿海云、李华荣负责数据统计; 孙金山、王楠楠、黄永莉负责数据收集。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

- [1] Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! [J]. *Nephron*, 2017, 136(4): 302-308. PMID: 28441651. DOI: 10.1159/000469669.
- [2] Du Y, Zappitelli M, Mian A, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(2): 267-274. PMID: 20978799. DOI: 10.1007/s00467-010-1673-0.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 (2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(10): 729-734. PMID: 29050108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.003.
- [4] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184. PMID: 22890468. DOI: 10.1159/000339789.
- [5] Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(4): 856-863. PMID: 21212419. PMID: PMC3069379. DOI: 10.2215/CJN.08110910.
- [6] Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(12): 2110-2118. PMID: 26450933. PMID: PMC4670770. DOI: 10.2215/CJN.06620615.
- [7] Sharma M, Mahanta A, Barman AK, et al. Acute kidney injury in children with nephrotic syndrome: a single-center study[J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(5): 655-658. PMID: 30288260. PMID: PMC6165752. DOI: 10.1093/ckj/sfy024.
- [8] Yaseen A, Tresa V, Lanewala AA, et al. Acute kidney injury in idiopathic nephrotic syndrome of childhood is a major risk factor for the development of chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 323-327. PMID: 28093933. PMID: PMC6014292. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1277743.
- [9] Prasad BS, Kumar M, Dabas A, et al. Profile of acute kidney injury in hospitalized children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Indian Pediatr*, 2019, 56(2): 119-122. PMID: 30819990.
- [10] Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 3055-3065. PMID: 28566477. PMID: PMC5619960. DOI: 10.1681/ASN.2016101121.
- [11] Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 58-66. PMID: 24988558. PMID: PMC9720902. DOI: 10.1056/NEJMra1214243.
- [12] Beins NT, Dell KM. Long-term outcomes in children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with calcineurin inhibitors[J]. *Front Pediatr*, 2015, 3: 104. PMID: 26640779. PMID: PMC4661226. DOI: 10.3389/fped.2015.00104.
- [13] James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9758): 2096-2103. PMID: 21094997. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61271-8.
- [14] Lionaki S, Liapis G, Boletis JN. Pathogenesis and management of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome due to primary glomerulopathies[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7): 365. PMID: 31336742. PMID: PMC6681356. DOI: 10.3390/medicina55070365.
- [15] 高洁, 陈朝英, 涂娟, 等. 儿童原发肾病综合征并发急性肾损伤相关因素分析[J]. *中国医刊*, 2020, 55(2): 217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2020.02.030.
- [16] Nawaz S, Afzal K. Pediatric acute kidney injury in North India: a prospective hospital-based study[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(3): 689-697. PMID: 29970747. DOI: 10.4103/1319-2442.235172.
- [17] Jo SK, Yang J, Hwang SM, et al. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14508. PMID: 31601879. PMID: PMC6787185. DOI: 10.1038/s41598-019-51053-8.
- [18] Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(2): 407-413. PMID: 17229907. DOI: 10.1681/ASN.2006080882.
- [19] Menez S, Parikh CR. Assessing the health of the nephron in acute kidney injury: biomarkers of kidney function and injury[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(6): 560-566. PMID: 31369422. PMID: PMC7391114. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000538.
- [20] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(2): F517-F529. PMID: 16174863. DOI: 10.1152/ajprenal.00291.2005.
- [21] 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. PMID: 27474473. PMID: PMC5575831. DOI: 10.1111/apha.12764.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)