

小于胎龄儿生后早期肾脏功能初探

朱婧 邢燕 王新利

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 对小于胎龄儿(SGA)生后早期肾脏功能进行回顾性对照研究,以探寻SGA儿早期肾功能损害的诊断方法。**方法** 选择早产SGA儿40例、足月SGA儿33例作为研究组,并以早产适于胎龄儿(AGA)80例、足月儿AGA33例作为对照组。比较各组入院48h内血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、估算肾小球滤过率(eGFR)、血压、单位体重尿量以及蛋白尿的发生情况。**结果** 早产儿SGA组的BUN低于AGA组($P<0.05$),两组间SCr、eGFR、血压的差异无统计学意义($P>0.05$)。与足月儿AGA组比较,SGA组的SCr较高、eGFR较低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间BUN、血压的差异无统计学意义($P>0.05$)。早产儿或足月儿AGA与SGA之间单位体重尿量的差异无统计学意义($P>0.05$)。早产儿AGA与SGA之间蛋白尿发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),足月儿AGA与SGA组均无蛋白尿发生。**结论** SCr、eGFR对评估SGA早期肾脏损害较为敏感。足月儿SGA较AGA肾脏功能减低。[中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 389-392]

[关键词] 小于胎龄儿; 肾脏功能; 宫内发育迟缓; 新生儿

A preliminary study of renal function in small-for-gestational-age infants at early stage after birth

ZHU Jing, XING Yan, WANG Xin-Li. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Xing Y, Email: xingyan770424@vip.sina.com)

Abstract: Objective To investigate the renal function of small-for-gestational-age (SGA) infants at the early stage after birth. **Methods** A total of 40 preterm SGA infants, 33 full-term SGA infants, 80 preterm appropriate-for-gestational-age (AGA) infants, and 33 full-term AGA infants were included in this study. The following indices were compared between the SGA infants and AGA infants within 48 hours after admission: blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood pressure, urine volume per body weight, and proteinuria. **Results** The preterm SGA group had a significantly lower BUN level than the preterm AGA group ($P<0.05$). However, there were no significant differences in SCr level, eGFR, and blood pressure between the two groups ($P>0.05$). The full-term SGA group had a significantly higher SCr level and a significantly lower eGFR than the full-term AGA group ($P<0.05$). However, there were no significant differences in BUN level and blood pressure between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in urine volume per body weight between the preterm SGA and preterm AGA groups ($P>0.05$) and between the full-term SGA and full-term AGA groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of proteinuria between the preterm SGA and preterm AGA groups ($P>0.05$). Proteinuria was not present in the SGA full-term and AGA full-term groups. **Conclusions** SCr and eGFR can be used as the diagnostic indices for early renal damage of SGA infants. The renal function is worse in full-term SGA infants than in full-term AGA infants. [Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(4): 389-392]

Key words: Small-for-gestational-age infant; Renal function; Intrauterine growth retardation; Newborn infant

[收稿日期] 2016-09-15; [接受日期] 2016-12-26

[作者简介] 朱婧, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 邢燕, 女, 副主任医师。

小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 又称宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 儿。有研究发现, SGA 在胎儿期肾脏体积明显缩小、肾单位数目明显减少, 成年后容易发生心血管、糖尿病等代谢综合征^[1-2]。有长期随访研究发现, IUGR 增加了终末期肾脏疾病 (end-stage renal disease, ESRD) 和蛋白尿的发生风险^[3-4]。但是目前关于 SGA 儿生后早期肾脏功能的研究尚少, 结论不一。本研究对 SGA 儿生后早期肾脏功能进行回顾性对照研究, 探寻 SGA 儿早期肾功能损害的诊断方法, 以便及时干预, 减低未来慢性肾脏病的发生风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 1 月至 2015 年 3 月北京大学第三医院新生儿病房的早产 SGA 儿 40 例、足月 SGA 儿 33 例作为研究对象, 均为出生后 24 h 内收住院。

排除标准: (1) 胎龄 <28 周或 ≥ 42 周; (2) 重要脏器先天畸形 (心、脑、肾); (3) 先天肾脏疾病; (4) 双胎输血综合征患者; (5) 生后 1 min Apgar 评分 ≤ 7 分。

40 例早产 SGA, 按照 1:2 比例匹配同期住院且出生胎龄相差不超过 1 周、性别相同的生后 24 h 内入院的早产适于胎龄儿 (appropriate for gestational age, AGA) 80 人为对照; 33 例足月 SGA, 按照 1:1 比例匹配同期住院且出生胎龄相差不超过 1 周、性别相同的生后 24 h 内入院的足月 AGA 儿 33 人为对照。

SGA、AGA 诊断依据实用新生儿学^[5]。

1.2 研究方法

回顾性分析、比较 SGA、AGA 儿的尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、估算肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR)、血压、单位体重尿量以及蛋白尿情况。

收集资料, 包括: (1) 胎龄、出生体重、出生身长; (2) 入院 48 h 内的 BUN、SCr; (3) 入院时血压; (4) 入院后第 1 天的 24 h 尿量 (通过尿布称重间接计算尿量); (5) 生后 1 周内的随

机尿常规。

根据 Schwartz 公式^[6]计算 eGFR。

$eGFR = k \times \text{身长 (cm)} / SCr \text{ (mg/dL)}$, 早产儿 k 值为 0.33、足月儿为 0.45。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验对各计量资料进行正态性检验。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的资料采用中位数四分位间距 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 描述, 两组间比较采用秩和检验 (Mann-Whitney U test)。计数资料以百分率表示, 两组间的比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

早产儿 AGA 与 SGA 之间, 以及足月儿 AGA 与 SGA 之间的出生胎龄差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。

表 1 AGA、SGA 组出生胎龄的比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

分组	早产儿		足月儿	
	n	胎龄	n	胎龄
AGA	80	232 ± 12	33	268 ± 7
SGA	40	235 ± 12	33	267 ± 4
t 值		1.126		1.181
P 值		0.262		0.243

注: [AGA] 适于胎龄儿; [SGA] 小于胎龄儿。

2.2 SGA 和 AGA 组肾脏功能的比较

早产儿 SGA 组的 BUN 低于 AGA 组 (P = 0.004), 两组间 SCr、eGFR、血压的差异均无统计学意义 (P > 0.05), 见表 2。足月儿 SGA 与 AGA 组 BUN、血压的差异无统计学意义 (P > 0.05); SGA 组的 SCr 值较高、eGFR 较低, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 见表 3。早产儿 AGA 与 SGA 之间, 以及足月儿 AGA 与 SGA 之间单位体重尿量的差异均无统计学意义 (P > 0.05), 见表 4。早产儿 AGA 与 SGA 之间蛋白尿发生率的差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 5。足月 AGA 与 SGA 均无蛋白尿发生。

表2 早产儿 AGA 与 SGA 的肾功能及血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
AGA	80	5 ± 2	67 ± 13	20 ± 5	67 ± 8	37 ± 8
SGA	40	4 ± 2	70 ± 16	19 ± 5	66 ± 9	36 ± 9
<i>t</i> 值		2.948	0.942	0.901	0.186	0.488
<i>P</i> 值		0.004	0.35	0.369	0.853	0.626

注: [AGA] 适于胎龄儿; [SGA] 小于胎龄儿。

表3 足月儿 AGA 与 SGA 的肾功能及血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
AGA	33	3.0 ± 1.1	63 ± 12	34 ± 9	70 ± 5	43 ± 8
SGA	33	3.6 ± 1.4	72 ± 10	25 ± 4	70 ± 8	40 ± 7
<i>t</i> 值		1.924	3.390	5.238	0.278	1.446
<i>P</i> 值		0.059	0.001	<0.001	0.782	0.153

注: [AGA] 适于胎龄儿; [SGA] 小于胎龄儿。

表4 AGA 与 SGA 的单位体重尿量比较

[P_{50} (P_{25} , P_{75}), mL/kg]

分组	早产儿		足月儿	
	<i>n</i>	尿量	<i>n</i>	尿量
AGA	77	68(57,86)	5	70(43,87)
SGA	37	77(65,90)	16	72(59,79)
<i>Z</i> 值		1.837		0.330
<i>P</i> 值		0.066		0.741

注: [AGA] 适于胎龄儿; [SGA] 小于胎龄儿。

表5 早产儿 SGA 与 AGA 的蛋白尿发生率比较 [例(%)]

分组	<i>n</i>	蛋白尿	χ^2 值	<i>P</i> 值
AGA	53	10(19)	0.501	0.479
SGA	21	2(10)		

注: [AGA] 适于胎龄儿; [SGA] 小于胎龄儿。

3 讨论

SGA 儿肾单位数量减少, 在没有高滤过代偿的情况下, 其肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 低于 AGA。本研究早产儿 SGA 的 BUN 低于 AGA, 而足月儿 SGA 与 AGA 的 BUN 差异无统计学意义, 提示 BUN 可能不是反映 SGA 早期肾小球滤过功能减退的敏感指标。SCr 相比 BUN 而言, 受肾小球滤过功能以外因素的影响较少。本

研究中, 足月儿 SGA 组的 SCr 较 AGA 组增高, 而早产儿 SGA 组与 AGA 组的 SCr 差异无统计学意义。早产儿病情相对复杂, 影响肾脏功能的因素较多, 且 SCr 水平也可受年龄、性别、肌肉体积、运动和饮食等因素影响; 而且部分肌酐从肾小管分泌, 导致血肌酐与肾小球滤过率降低不一定相关^[7-8]。

Schwartz 公式克服了年龄、性别、身高以及肌肉容量对血肌酐的影响, 可以更准确地用于 GFR 评估。本研究足月儿 SGA 组较 AGA 组的 eGFR 减低, 早产儿 SGA 组与 AGA 组间的差异无统计学意义。提示 IUGR 可能降低肾小球的滤过功能, 而早产儿 eGFR 可受到更多因素的影响, 如生后早期或母亲产前应用的非甾体类抗炎药、抗生素、激素等药物以及生后早期循环不稳定等, 因此在今后的研究中应将影响 SGA 早期肾功能的相关因素进行分层分析。

Bacchetta 等^[11]对 IUGR 儿平均随访 7.6 年, 发现 IUGR 儿幼年时期的 GFR (用菊粉清除率估计) 仍低于同龄的 AGA。因此针对小于胎龄儿的肾功能需进一步延长随访时间、扩大样本量进行研究, 以了解 IUGR 对于远期肾功能的影响。

有研究表明, 低出生体重和肾小球数目减少可导致尿微量蛋白增多, 进而产生蛋白尿^[13]。动物实验证明^[3], IUGR 大鼠蛋白尿水平明显高于非 IUGR 组。本研究为回顾性研究, 根据尿蛋白定性

结果, 早产儿 AGA 与 SGA 之间蛋白尿发生率的差异无统计学意义, 足月儿 AGA 与 SGA 组均无蛋白尿发生。但有研究指出, 单纯的尿蛋白定性无法客观、全面地反映肾脏功能, 而尿微量蛋白的异常对于肾功能损害的诊断具有更好的指导意义^[14]。因此, 进一步的研究应前瞻性地以尿微量蛋白作为反映肾功能的指标, 以更好地指导临床。

尿量在新生儿群体很难准确计量, 受肾前性因素影响也较大。本研究早产儿或足月儿的 AGA 与 SGA 之间, 单位体重尿量差异均无统计学意义, 提示单位体重尿量不能作为反映早期肾功能损害的敏感指标。

自 Barker 等^[15]首次报道出生体重与心血管疾病相关, 越来越多的证据表明 IUGR 及低出生体重是成年期发生高血压的危险因素^[16-17]。但大多数研究显示, SGA 与 AGA 在儿童时期的血压差异并无统计学意义^[18]。Vehaskari 等^[19]的一项研究显示, 生后 4 周的 IUGR 大鼠血压与对照组的差异无统计学意义, 而生后 8 周大鼠的收缩压高于对照组, 并且血压增高有随年龄增长而加重的趋势。本研究中早产或足月儿 SGA 与 AGA 的入院时血压差异均无统计学意义, 与 IUGR 对生后早期血压影响不大这一结论相符, 但应进行长期随访以评估其对远期血压的影响。

在新生儿尤其是早产儿中, 还存在多种影响肾脏功能的因素, 包括新生儿或孕母应用的多种药物, 如非甾体类抗炎药、抗生素、血管紧张素受体阻滞剂、硫酸镁、激素等, 以及生后肠内、肠外营养等。本研究仅排除严重心、脑、肾疾病、及窒息等影响因素, 未针对其他因素进行分层分析, 存在不足, 在今后的进一步研究中将扩大样本量, 并对小于胎龄儿生后早期肾脏功能的影响因素进行分层探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Saha K, Shahida SM, Chowdhury NI, et al. Relationship between estimated foetal weight and renal volume in intra uterine growth retarded foetus in Bangladeshi women[J]. Mymensingh Med J, 2014, 23(4): 752-757.
- [2] Mishra K, Datta V, Aarushi A, et al. The association between weight for gestational age and kidney volume: a study in newborns in India[J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(1): 93-99.
- [3] Murano Y, Nishizaki N, Endo A, et al. Evaluation of kidney dysfunction and angiotensinogen as an early novel biomarker of intrauterine growth restricted offspring rats[J]. Pediatr Res, 2015, 78(6): 678-682.
- [4] Yim HE, Yoo KH. Early life obesity and chronic kidney disease in later life[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(8): 1255-1263.
- [5] 陈超, 金汉珍. 新生儿分类 [M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿科学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 46-47.
- [6] Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents[J]. Pediatr Clin North Am, 1987, 34(3): 571-590.
- [7] Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts[J]. Clin Chem, 1992, 38(10): 1933-1953.
- [8] 徐虹. 几种检测肾小球功能的方法及评价 [J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(8): 449-451.
- [9] Schreuder MF, Wilhelm AJ, Bökenkamp A, et al. Impact of gestational age and birth weight on amikacin clearance on day 1 of life[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(11): 1774-1778.
- [10] 黄梅, 韦丹. 早产小于胎龄儿早期肾功能动态变化 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9): 1236-1237.
- [11] Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm[J]. Kidney Int, 2009, 76(4): 445-452.
- [12] Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(6): 1099-1106.
- [13] Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(1): 189-194.
- [14] 智胜利. 糖尿病肾病尿蛋白与尿微量蛋白的检验结果分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2 (20): 4151.
- [15] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease[J]. Lancet, 1989, 2(8663): 577-580.
- [16] 黄文娟, 王成. 儿童原发性高血压的影响因素分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22 (9): 637-639.
- [17] Ponzio C, Palomino Z, Puccini RF, et al. Does low birth weight affect the presence of cardiometabolic risk factors in overweight and obese children[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(12): 1687-1692.
- [18] Bilge I, Poyrazoglu S, Bas F, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in term small-for-gestational age children[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(1): 119-126.
- [19] Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat[J]. Kidney Int, 2001, 59(1): 238-245.

(本文编辑: 俞燕)