

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.019

综述

儿童肾病综合征合并急性肾损伤的研究进展

曾萍综述 邓晓风, 杨卫民审校



基金项目: 贵州省贵阳市科技计划项目(筑科合同[2019]9-9-4号)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学(曾萍、杨卫民); 贵阳市第二人民医院肾病风湿科(邓晓风、杨卫民)

通信作者: 杨卫民, E-mail: 1589362098@qq.com

【摘要】 肾病综合征是儿童期最常见的肾脏疾病, 该病的特征是大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿和高脂血症, 肾病综合征患儿合并急性肾损伤也越来越常见, 一旦合并急性肾损伤, 不仅会增加死亡风险, 还会延迟肾病综合征完全缓解的时间, 出现长期不良后果, 导致肾病综合征进展为慢性肾脏疾病, 故早期发现和预防急性肾损伤对肾病综合征患者的预后至关重要。文章从儿童肾病综合征合并急性肾损伤发生的流行病学、危险因素、发生机制以及预后等多个方面进行综述。

【关键词】 肾病综合征; 急性肾损伤; 儿童**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A

Research progress of nephrotic syndrome in children with Acute kidney injury Zeng Ping, Deng Xiaofeng, Yang Weimin. Department of Nephrology and Rheumatology, The Second People's Hospital of Guiyang, Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Yang Weimin, E-mail: 1589362098@qq.com

Funding program: Science and Technology Plan Project of Guiyang City, Guizhou Province (ZKHT[2019]No. 9-9-4)

【Abstract】 Nephrotic syndrome is the most common renal disease in childhood. It is characterized by a large amount of Proteinuria, Hypoalbuminemia, edema and hyperlipidemia. Children with nephrotic syndrome complicated with Acute kidney injury are also increasingly common. Once combined with Acute kidney injury, it will not only increase the risk of death, but also delay the time of complete remission of nephrotic syndrome, resulting in long-term adverse consequences, leading to nephrotic syndrome progressing to chronic renal disease. Therefore, early detection and prevention of Acute kidney injury is crucial to the prognosis of patients with nephrotic syndrome. This article reviews the epidemiology, risk factors, pathogenesis and prognosis of nephrotic syndrome in children with Acute kidney injury.

【Key words】 Nephrotic syndrome; Acute kidney injury; Children

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是儿童泌尿系统疾病中较为常见的疾病,其临床表现有血尿、蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高血压、高脂血症等,常并发感染、血栓栓塞、电解质紊乱和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)等,急性肾损伤是其最严重的并发症之一,可导致进展为慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的风险增加,影响患儿预后及生存率,在早期国内外的研究中,与NS的其他并发症相比,AKI所报道的发生率在NS患儿较为少见,但最近几年其发病率较前有上升趋势,可能由于之前的AKI诊断标准根据肾脏改善全球预后(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南遗漏了一些早期AKI患者,因此NS继发AKI的实际发生率可能更高,所以早期发现和预防AKI对NS患者的预后至关重要。

1 NS合并AKI的流行病学

以往对成人NS患者合并AKI的研究较为常见,而对儿童NS合并AKI的相关研究较少,目前尚无准确的流行病学资料,

但根据以往的研究文献发现,所报道的发病率不同。早期的一项研究^[1],通过使用2000—2009年美国儿童住院患者数据库对确诊为NS的儿童住院情况进行分析,发现其发生率从2000年的3.3%上升到2009年的8.5%,此研究也发现,年长患儿发生AKI的几率高于低龄患儿。庄乙君等^[2]报道203例青少年NS患者,其中合并AKI 56例,发生率为27.58%。另外徐海霞等^[3]研究儿童肾脏疾病中AKI发病情况,发现其中主要病因是原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS),发生率为33.3%。沈建强等^[4]研究结果显示PNS患儿继发AKI的发生率为32.03%。另外有国外研究通过2010—2012年在北美17个小儿肾脏病中心收治的NS患儿的记录,分析结果显示AKI在336例NS儿童中的发生率为58.6%^[5]。国内高洁等^[6]报道PNS患儿并发AKI的发病率为34.2%,共有71例,其中AKI 1期38例(53.52%),2期21例(29.58%),3期12例(16.90%)。国外一项单中心研究发现^[7],AKI在NS儿童中并不少见,NS

儿童在入院时 AKI 发生率为 23.66%。也有研究报道,在 NS 患儿中发生 AKI 以 PNS 为主^[8]。韩国的一项研究发现,儿童期 NS 合并 AKI 的发生率为 32.2%^[9]。虽然国内外所报道的发生率不同,但 NS 合并 AKI 的发生率有上升的趋势。

2 NS 合并 AKI 的危险因素

AKI 与慢性肾病和终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)密切相关,AKI 是 NS 患儿进展为 CKD 的重要危险因素,NS 患儿合并 AKI 可能对其肾脏预后有更深远的影响。儿童 NS 合并 AKI 在更严重的情况下可能危及生命,因此,及时干预 AKI 的危险因素非常重要,结合临床特征二者可具有共同的危险因素,如感染、大量蛋白尿、低蛋白水平、高尿酸等。另外肾毒性药物的使用,激素依赖、激素耐药、重度水肿、电解质紊乱也与 NS 并发 AKI 有关。

2.1 感染 感染是儿童 NS 常见的危险因素,与细胞免疫缺陷、免疫球蛋白 IgG 和补体因子的丧失有关,由于蛋白尿增加使血清白蛋白低,导致更多的水肿和腹水,这会使儿童易患感染性并发症,进而再次增加患 AKI 的风险^[7]。有研究报道感染被确定为 AKI 的主要潜在诱发因素^[10]。韩国的一项研究发现 NS 合并 AKI 的患儿感染占 41.4%,以肺炎更为常见^[9]。也有研究进一步证实,NS 住院儿童感染发生率为 43.8%,其中感染肺炎占 18%^[11]。一项回顾性研究发现约 1/5 因肺炎住院的儿童出现轻度 AKI^[12]。国内的研究中也发现感染是 PNS 患儿并发 AKI 的常见病因,占 AKI 组的 53.52%^[6]。庞雅君等^[13]发现 18.9% NS 患者因合并感染而发生 AKI,考虑与 NS 大量蛋白尿引起免疫球蛋白低下和补体水平下降,导致免疫功能下降,使患者对感染易感性增加。张美娟等^[14]研究发现 PNS 患者发生感染后,AKI 的发生风险增加 2.091 倍。

2.2 大量蛋白尿 蛋白尿是儿童 NS 中的一个常见现象,它可能代表早期肾脏损伤^[15]。有研究发现 NS 的并发症可由蛋白尿的程度决定,作为 NS 的临床症状,蛋白尿伴随 NS 的发病和发展^[16]。大量蛋白尿是 NS 患儿并发 AKI 的危险因素,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^[6]。AKI 患者通常表现为明显的蛋白尿、低蛋白血症和水肿^[17]。有研究报道^[18],在类固醇耐药和进展为 ESRD 风险增加的儿童中,AKI 在持续性高范围蛋白尿和严重低蛋白血症的时间段内很常见。

2.3 低白蛋白 NS 合并 AKI 与非 AKI 儿童相比,患有 AKI 的儿童血清白蛋白更低^[16]。但也有研究发现^[19],与之前的文献报道相比,继发 AKI 患儿低白蛋白水平最为显著,AKI 患者的白蛋白明显低于无 AKI 的患者,因为较低的血清白蛋白可导致第三间隙的液体滞留,有效循环血容量不足进而继发 AKI。血清白蛋白水平升高可通过增加血浆渗透压和有效循环血容量来减少 AKI 的发生,但 2 组 24 h 尿蛋白没有显著差异^[20]。也有研究发现^[9],患有 AKI 组与非 AKI 组,血清白蛋白水平无差异。

2.4 高尿酸 血清尿酸(serum uric acid, SUA)是嘌呤物质代谢的终产物,通过肾脏排泄,高 SUA 是发生 AKI 的危险因素^[21]。高尿酸(high uric acid, HUA)可以促进肾脏疾病的发生

及进展^[22]。尽管 SUA 导致 AKI 的病理生理学机制并未完全明确。有文献报道尿酸结晶状态或非结晶状态下的 HUA 可引起肾血管病变,从而导致对肾脏的直接损伤^[23]。张美娟等^[14]研究结果提示,SUA 水平升高是 PNS 患者并发 AKI 的危险因素,血尿酸每升高 1 $\mu\text{mol/L}$, AKI 的发生风险增加 0.013。在韩国单中心回顾性研究发现^[9],NS 儿童在整个住院期间,AKI 组尿酸水平高于非 AKI 组,认为 HUA 通过晶体形成或活性氧自由基产生和炎性介质相关机制引起肾损伤。在一项系统评价中发现^[24],SUA 水平升高使患者发生 AKI 的风险增加。也有研究进一步发现^[8],PNS 患者入院时血清尿酸 $\geq 390 \mu\text{mol/L}$ 是发生 AKI 的危险因素。越来越多的证据表明,SUA 水平升高与 AKI 风险增加相关。

2.5 其他危险因素 重度水肿、电解质紊乱亦为 PNS 患儿并发 AKI 的危险因素,可能与肾前性因素相关,PNS 患儿如出现重度水肿,且 24 h 尿蛋白量显著增加、电解质紊乱并伴有血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平升高时提示可能并发 AKI,对此类患儿要引起重视^[6]。肾毒性药物暴露是发现与 NS 中 AKI 相关的另一个因素,尤其与激素敏感肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS)相比,激素依赖型肾病综合征(steroid-dependent nephritic syndrome, SDNS)和激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS)患者发生 AKI 的风险更高^[7]。

3 NS 合并 AKI 的发生机制

目前,NS 患者继发 AKI 的发生机制尚不完全清楚,鉴于不同的临床表现,可以确定多种机制。儿童 NS 中的 AKI 是多因素起源的,有文献报道认为 AKI 的发生可能与血管内容量不足、肾间质水肿、肾小球病变、肾静脉血栓形成、肾小管坏死、肾毒性药物等有关。

3.1 血容量减少 较低的白蛋白水平通常与 NS 患者在其急性、复发期的较低循环量相关,从而使患者易发生 AKI^[19]。有研究表明^[25],AKI 可能是由于低血容量相关的白蛋白大量丢失,全身血容量不足导致肾脏血流灌注不足,使肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降,肾小管也因缺血引起上皮细胞肿胀,产生肾前性氮质血症,甚至可引起急性肾小管坏死。AKI 可归因于 NS 患儿血管内容量不足引起的肾前性氮质血症^[5]。利尿剂过度治疗也被认为是 NS 低血容量和 AKI 的主要原因之一,但近期也有研究提出质疑^[26],实际在稳态条件下,即在没有过度的循环利尿治疗的情况下,血容量并不会减少,在肾病性水肿中,在较低的血浆白蛋白浓度和较高的间质液压力之间实现了新的平衡,此研究也发现,内皮素 1 是一种血管收缩剂,可作用于肾脏血管并减少血流量和 GFR,AKI 患者的肾小管和肾小球中内皮素 1 的表达比非 AKI 患者高。在另一研究中也证实了这一点^[27],与非 AKI 组相比,AKI 组在血管、肾小管和肾小球中检测到更强的内皮素 1 免疫反应。由于血容量不足,大量尿蛋白丢失会引起微血管损伤,导致内皮素 1 的大量表达,导致血流量和 GFR 的减少^[28]。另外任何利尿剂都可能导致低血容量伴继发性 AKI。所以正确判断 NS 低血容量具有重要的临床意义。

3.2 肾间质水肿 研究认为,由于大量蛋白尿引起的低蛋白血症导致血管内容量耗尽,压力降低,液体积聚在间质空间,导致水肿,引起血管内低血容量和肾低灌注,最终激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),引起继发性水和钠潴留^[29-30]。也有文献报道^[31], RAAS 系统激活似乎在发生 AKI 后可持续很长时间,RAAS 系统的激活还会引发肾脏炎症反应和纤维化过程,并产生长期的肾脏损害后果。NS 患者由于肾间质水肿容易发生 AKI。NS 患儿出现严重低蛋白血症,血浆胶体渗透压下降,容易出现肾间质水肿,肾间质性水肿是肾淋巴管超出其携带间质液能力的结果,淋巴流动过多,如低蛋白血症,除了由于肾脏炎症反应和毛细血管通透性增加,肾间质性水肿本身也会导致 AKI,当肾脏被包裹时,过量的间质液导致肾内压不成比例地升高,随后肾血流量和 GFR 降低^[32]。

3.3 肾小球病变 微小变化肾病(minimum change nephropathy, MCD)是一种常见的肾病综合征病理类型,有文献报道^[33], 70% ~ 90% 的肾病综合征儿童具有 MCD 的病理特征。有研究结果显示^[20],肾小管上皮细胞损伤和肾间质水肿是导致肾功能下降的主要病理损伤,可能是 MCD 患者与 SCr 升高相关的主要病理病变,常与 AKI 相关。目前 MCD 中 AKI 的发生机制和危险因素尚不明确,也有既往报道^[34],患有 AKI 的肾病儿童的临床表型可能有水肿或无水腫。类固醇依赖型或类固醇耐药型 MCD 患者通常使用钙调磷酸酶抑制剂治疗,并可能发展为 AKI,类固醇依赖型或类固醇耐药型 MCD 患者通常使用钙调磷酸酶抑制剂治疗,并可能发展为 AKI,特别是在复发期间,严重的血管内容量耗损可在 NS 和严重的低蛋白血症发病时观察到,并可因腹泻或利尿剂而加重^[35]。

3.4 肾毒性药物 有研究发现^[26],肾毒性药物暴露在 NS 患儿很常见,住院期间每增加一次肾毒性药物,AKI 的风险就会增加 38%。肾毒性药物暴露天数及药物暴露强度,均与肾病综合征患儿的 AKI 发生相关^[5]。肾毒性药物的使用也是 PNS 并发 AKI 主要因素之一,有研究报道免疫抑制剂、抗感染药物(如头孢菌素、氨基糖苷类、抗病毒药物)、造影剂等均可引起 AKI,发生率为 52.11%^[6]。NS 时血白蛋白下降,药物与白蛋白结合减少,药代动力学改变,NS 常伴电解质紊乱,多种药物特别是与利尿剂合用均可造成药物性肾损伤。其表现从急性或慢性 GFR 降低到 NS,分别与肾小球和肾小管损伤相关。如利尿剂的使用可导致脱水,RAAS 抑制剂可导致小动脉血管舒张,肾小球内压降低,最终导致肾功能恶化,其损伤机制包括细胞膜通透性增加引起的弥漫性和直接小管损伤,以及小动脉血管收缩引起的缺血^[35]。故应用此类药物时需根据肾小球滤过率情况减量,或延长给药间隔,密切观察药物的不良反应,在使用过程中严密监测肾功能的变化,预防 AKI 的发生。

3.5 肾静脉血栓 NS 患者多数处于高凝状态,由于纤溶障碍、前列环素合成减少等原因,可产生肾静脉血栓,导致肾内淤血更加严重,又加重水肿和蛋白尿,促进肾功能的恶性循环,因此,可能发生 AKI^[36]。肾小球毛细血管内可见纤维蛋白血栓,而肾小球或间质毛细血管明显充血,间质水肿程度不成比例,

往往会增加肾静脉血栓形成的可能性^[17]。在临床上,肾静脉血栓形成可能伴随肾功能障碍,特别是在双侧血栓形成的情况。

3.6 急性肾小管坏死 肾病综合征继发急性肾损伤导致小管上皮细胞(thymus epithelial cells, TECs)急性损伤或死亡,通常称为急性小管坏死,近端小管特别容易损伤,表现为 TECs 局灶性损失和炎性细胞浸润,损伤后,TECs 的再生通过一系列事件发生,包括细胞增殖、迁移和随后的新 TECs 种群肥大^[17]。在 NS 患者中,急性小管损伤表现为管腔扩张伴上皮变平,上皮细胞脱落成管状管腔,间质水肿伴少量散在的炎性细胞^[37]。NS 患者的急性肾小管坏死是由低血容量合并低蛋白血症引起的,通常与过度利尿有关^[30]。

4 NS 合并 AKI 的诊断

NS 发生 AKI 会增加患儿的病死率,早期诊断在临床中非常重要,有研究报道^[38],虽然传统上血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和 SCr 被认为是肾功能的最佳指标,但对 AKI 的诊断缺乏敏感度和特异度,因为它们受到许多肾脏和非肾脏因素的影响,所以检测由损伤肾组织产生的 AKI 生物标志物对于发生 AKI 的早期诊断至关重要。也有研究发现^[39],尽管肾脏生物标志物的应用越来越多,但肾脏活检仍然是肾脏疾病精确诊断和预后的最重要工具,早期肾活检可减少 CKD 进展,且 NS 合并 AKI 的病例进行肾活检呈上升趋势。

4.1 肾活检 有研究显示,肾活检最常见的指征为 NS,进行肾活检的住院患者中,AKI 的患病率很高^[40]。也有研究报道^[41], AKI 肾病患者肾活检标本中经常发现肾小管坏死,是一种对皮质类固醇治疗反应缓慢、损伤后肾功能改善延迟的 NS 形式,肾活检显示急性肾小管坏死,提示缺血,但缺血的机制尚不明确,在持续大量蛋白尿的类固醇耐药患者中,重复肾活检常显示局灶性节段性肾小球硬化病变。肾脏病理学评估显示 SRNS 患者有更多局灶性节段性肾小球硬化,有助于评估患者发生 AKI 的几率和严重程度^[42]。但在儿童患者中,突然出现水肿和蛋白尿并伴有轻度肾损伤,并不是肾活检的指征,而是提示用皮质类固醇进行治疗^[43]。另外在关于 NS 患儿无菌性白细胞增多的病理资料研究中发现,大部分患儿有肾小管损伤和间质改变,并提示肾小管损伤和间质损伤是 NS 伴白细胞增多患儿 AKI 的主要病理改变,所以当 AKI 患儿出现无菌性白细胞增多时,应考虑肾小管损伤,建议行肾活检^[44]。

4.2 生化标志物

4.2.1 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, uNGAL):当 AKI 发生时, Henle 袢和远端小管中 NGAL 的产生可增加 1 000 倍,尿液中容易检测到^[45]。故它被认为是一种近端小管损伤相关蛋白,因为它具有蛋白酶抗性,可以快速分析,对小管损伤敏感,被广泛研究用于早期预测 AKI^[46]。有研究发现^[47],uNGAL 升高但血清肌酐正常的儿童,即亚临床 AKI,随后发生 AKI 的风险增加。

4.2.2 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosidase, NAG):NAG 是一种主要存在于近端小管的溶酶体酶,因此,尿中该酶活性的增加提示小管细胞损伤,因此,它可以作为肾小管细胞损伤的特异性标志物^[48]。NAG 可以预测 SRNS 的类固

醇反应性和肾脏结局,以及迅速识别那些对免疫抑制治疗有反应的患者^[49]。

4.2.3 尿肝型脂肪酸结合蛋白(urinary liver-type fatty acid-binding protein, uL-FABP):在人肾中,L-FABP 主要在近端肾小管细胞中表达,并作为游离脂肪酸的穿梭物,被纳入与白蛋白结合的肾小管细胞中^[50]。由于 L-FABP 是一种低分子蛋白,会被近端肾小管细胞重吸收,在肾小管功能障碍患者中,L-FABP 的尿排泄量可能增加,在复发性 SSNS 患儿和管状功能障碍患儿中,uL-FABP 显著增加^[51]。

5 NS 合并 AKI 的治疗

NS 伴 AKI 是危及生命的并发症,需要长时间住院治疗,且采取的预防措施通常是有限的,研究发现,在水肿和低白蛋白血症患者中,利尿剂和白蛋白治疗可导致利尿和钠尿,白蛋白输注通过阻止液体向第三间隔室流动而增加血管内容量,然而,对于血浆容量正常或增加的 NS 患者,常规使用白蛋白仍是值得怀疑的^[17]。另外利尿剂可作用于 Henle 袢的粗升支,抑制肾小管上皮管腔表面的 Na—K—Cl 泵,理论上可降低肾小管需氧,低剂量速尿(呋塞米)可降低 AKI 缺血或再灌注诱导的细胞凋亡及相关基因转录^[52]。当速尿与白蛋白高度结合,在肾小球不被过滤,而在近端小管分泌,因此,速尿和白蛋白联合使用被认为至少可以部分恢复血管内容积^[53]。一项双盲、安慰剂对照、随机试点试验,纳入 75 例患者(速尿组, $n = 38$, 安慰剂组, $n = 37$),安慰剂组中有 2 例患者接受了持续肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),速尿组中无 1 例患者接受了 CRRT,然而速尿输注并没有减少 AKI 进展到更高阶段^[41]。也有研究发现^[42],患者在 AKI 最初发病时接受口服类固醇治疗,对类固醇的反应良好并导致缓解,也有患者因不遵守口服类固醇而复发多次,在 AKI 发病后 1.5 年观察到肾功能不全。该研究也提示,即使在需要透析的严重 AKI 患者中,适当的急性治疗也可以获得良好的肾脏预后,而不会发展为 CKD。而严重 AKI 的 SRNS 患儿普遍需要透析治疗,接受透析的患者从 NS 发病到部分缓解的时间往往较长,可根据 NS 的严重程度、患者的具体特征(包括年龄、凝血功能障碍、红细胞压积和出血倾向)和避免肾毒性药物单独给予抗凝。

6 展望

儿童肾病综合征合并急性肾损伤是一个严重且令人担忧的临床问题,肾病综合征合并急性肾损伤的危险因素使两者之间互相影响,也使不良结局的风险增加,目前研究认为,AKI 的发生可能与血管内容量不足、肾间质水肿、肾小球病变、肾小管坏死、药物、肾静脉血栓等有关,但 NS 患儿继发性 AKI 的发生机制尚无统一的定论。因此,需要更多的研究,以便及时识别和治疗,从而将肾功能恢复到基线水平。

参考文献

[1] Rheault MN, Wei CC, Hains DS, et al. Increasing frequency of acute kidney injury amongst children hospitalized with nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(1): 139-147. DOI: 10. 1007/s00467-013-2607-4.

[2] 庄乙君, 陈文, 王名法, 等. 青少年肾病综合征合并急性肾损伤病理与临床特征分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(6): 763-

767. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5551. 2020. 06. 018.

[3] 徐海霞, 李宇红, 蒋新辉, 等. 肾脏疾病患儿伴急性肾损伤 51 例临床分析[J]. *中外医疗*, 2019, 38(21): 17-20. DOI: 10. 16662/j. cnki. 1674-0742. 2019. 21. 017.

[4] 沈建强, 陈玉梅, 蒋蕾, 等. 尿肾损伤分子-1、IL-18 及血清胱抑素 C 联合检测对儿童急性肾损伤早期诊断的价值研究[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(3): 376-379. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2587. 2021. 03. 018.

[5] 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. DOI: 10. 2215/CJN. 06620615.

[6] 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.

[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. DOI: 10. 1093/ckj/sfy024.

[8] Lu H, Xiao L, Song M, et al. Acute kidney injury in patients with primary nephrotic syndrome: Influencing factors and coping strategies[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 1-7. DOI: 10. 1186/s12882-022-02720-y.

[9] Kim MY, Cho MH, Kim JH, et al. Acute kidney injury in childhood-onset nephrotic syndrome: Incidence and risk factors in hospitalized patients[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2018, 37(4): 347-355. DOI: 10. 23876/j. krcp. 18. 0098.

[10] 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. DOI: 10. 1080/0886022X. 2016. 1277743.

[11] Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, et al. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome[J]. *J Bras Nefrol*, 2019, 41(4): 526-533. DOI: 10. 1590/2175-8239-JBN-2019-0001.

[12] Marzuillo P, Pezzella V, Guarino S, et al. Acute kidney injury in children hospitalized for community acquired pneumonia[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(9): 2883-2890. DOI: 10. 1007/s00467-021-05022-x.

[13] 庞雅君, 李全颖, 李华友. 原发性肾病综合征并发急性肾损伤危险因素分析[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(17): 96-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7555. 2013. 17. 064.

[14] 张美娟, 朱斌, 朱彩凤, 等. 原发性肾病综合征并发急性肾损伤的危险因素分析的病例对照研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(11): 960-964. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-587X. 2018. 11. 006.

[15] Chang-Chien C, Chuang GT, Tsai IJ, et al. A large retrospective review of persistent proteinuria in children[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(8): 711-719. DOI: 10. 1016/j. jfma. 2017. 09. 004.

[16] Busuioic RM, Mircescu G. Nephrotic syndrome complications - new and old. Part 1 [J]. *Maedica*, 2022, 17(1): 153-168. DOI: 10. 26574/maedica. 2022. 17. 1. 153.

[17] Lionaki S, Liapis G, Boletis JN, et al. Pathogenesis and management of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome due to pri-

- mary glomerulopathies [J]. *Medicina*, 2019, 55 (7): 365. DOI: 10.3390/medicina55070365.
- [18] Popa L, Balgradean M, Croitoru A, et al. Long-term study in children with steroid-resistant nephrotic syndrome progressing to end-stage renal disease [J]. *Maedica*, 2022, 17 (2): 271-276. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.2.271.
- [19] Yang EM, Yoo KH, Ahn YH, et al. Lower albumin level and longer disease duration are risk factors of acute kidney injury in hospitalized children with nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36 (3): 701-709. DOI: 10.1007/s00467-020-04740-y.
- [20] Lin SP, Zhu FG, Meng JL, et al. Clinical features of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome and minimal change disease: A retrospective, cross-sectional study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134 (2): 206-211. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001218.
- [21] 王君君, 章帆, 胡丽娟, 等. 急性肾损伤与尿酸、血脂水平的相关性分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27 (3): 377-379. DOI: CNKI;SUN;ZWJZ.0.2017-03-025.
- [22] 张中菊, 王力宁. 高尿酸血症与肾脏疾病关系的研究进展 [J]. *中国医药*, 2019, 14 (3): 471-473. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.03.040.
- [23] 王晶晶, 毛建华. 儿童高尿酸血症及相关肾损害的发生机制及临床意义 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54 (9): 711-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.09.017.
- [24] Xu X, Hu J, Song N, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1): 27. DOI: 10.1186/s12882-016-0433-1.
- [25] Keenswijk W, Ilias MI, Raes A, et al. Urinary potassium to urinary potassium plus sodium ratio can accurately identify hypovolemia in nephrotic syndrome: A provisional study [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 177 (1): 79-84. DOI: 10.1007/s00431-017-3029-2.
- [26] Menon S. Acute kidney injury in nephrotic syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2019, 6: 428. DOI: 10.3389/fped.2018.00428.
- [27] Fenoglio R, Sciascia S, Baldovino S, et al. Acute kidney injury associated with glomerular diseases [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25 (6): 573-579. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000675.
- [28] Pesce F, Stea ED, Rossini M, et al. Glomerulonephritis in AKI: From pathogenesis to therapeutic intervention [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 582272. DOI: 10.3389/fmed.2020.582272.
- [29] Artunc F, Wörn M, Schork A, et al. Proteasuria: The impact of active urinary proteases on sodium retention in nephrotic syndrome [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 225 (4): e13249. DOI: 10.1111/apha.13249.
- [30] Kallash M, Mahan JD. Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36 (7): 1719-1730. DOI: 10.1007/s00467-020-04779-x.
- [31] Dudoignon E, Dépret F, Legrand M. Is the Renin-Angiotensin-Aldosterone system good for the kidney in acute settings [J]. *Nephron*, 2019, 143 (3): 179-183. DOI: 10.1159/000499940.
- [32] Russell PS, Hong J, Windsor JA, et al. Renal lymphatics: Anatomy, physiology, and clinical implications [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 251. DOI: 10.3389/fphys.2019.00251.
- [33] Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal change disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (2): 332-345. DOI: 10.2215/CJN.05000516.
- [34] Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 94 (5): 861-869. DOI: 10.1016/j.kint.2018.04.024.
- [35] Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020, 66 (suppl 1): s82-s90. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.82.
- [36] Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management [J]. *Paediatr Int Child Health*, 2017, 37 (4): 248-258. DOI: 10.1080/20469047.2017.1374003.
- [37] Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: State of the art [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 (8): 1542-1550. DOI: 10.1093/ndt/gfh868.
- [38] Bazargani B, Moghtaderi M. New biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury in children [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2022, 14 (4): 264-269. DOI: 10.18502/ajmb.v14i4.10478.
- [39] Covic A, Vlad CE, Caruntu ID, et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in the past 25 years in the North-Eastern area of Romania [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54 (2): 365-376. DOI: 10.1007/s11255-021-02881-z.
- [40] Konigsfeld HP, Viana TG, Pereira SC, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients who underwent percutaneous kidney biopsy for histological diagnosis of their renal disease [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20 (1): 315. DOI: 10.1186/s12882-019-1514-8.
- [41] Abraham S, Rameshkumar R, Chidambaram M, et al. Trial of furosemide to prevent acute kidney injury in critically ill children: A double-blind, randomized, controlled trial [J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88 (11): 1099-1106. DOI: 10.1007/s12098-021-03727-3.
- [42] Ishiwa S, Sato M, Kamei K, et al. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2022, 26 (7): 700-708. DOI: 10.1007/s10157-022-02198-w.
- [43] Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (6): 1412-1420. DOI: 10.1038/ki.2013.476.
- [44] Guan N, Yao Y, Xiao H, et al. Factors predicting the recovery from acute kidney injury in children with primary nephrotic syndrome [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25 (9): 1011-1017. DOI: 10.1007/s10157-021-02074-z.
- [45] 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. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000538.
- [46] Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, et al. Advances in pediatric acute kidney injury [J]. *Pediatr Res*, 2022, 91 (1): 44-55. DOI: 10.1038/s41390-021-01452-3.
- [47] Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: An update on recent findings [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32 (3): 354-359. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000891.

(下转 771 页)

- [35] Wang JF, Jiang YM, Zhan WH, et al. Screening of serum exosomal miRNAs as diagnostic biomarkers for gastric cancer using small RNA sequencing [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5346563. DOI: 10. 1155/2022/5346563.
- [36] Zheng GD, Xu ZY, Hu C, et al. Exosomal miR-590-5p in serum as a biomarker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 636566. DOI:10. 3389/fmolb. 2021. 636566.
- [37] Lin S, Que Y, Que C, et al. Exosome miR-3184-5p inhibits gastric cancer growth by targeting XBPI to regulate the AKT, STAT3, and IRE1 signalling pathways[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(2): e27-e38. DOI:10. 1111/ajco. 13663.
- [38] Jin Z, Song Y, Lian C, et al. Decreased serum exosomal microma-134 expression and its prognostic value in gastric cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(4): 563-570.
- [39] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(11): 3852-3856. DOI:10. 1073/pnas. 73. 11. 3852.
- [40] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517. DOI:10. 7150/thno. 42174.
- [41] Li R, Jiang J, Shi H, et al. CircRNA: A rising star in gastric cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1661-1680. DOI: 10. 1007/s00018-019-03345-5.
- [42] Zhang H, Shen Y, Li Z, et al. The biogenesis and biological functions of circular RNAs and their molecular diagnostic values in cancers [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23049. DOI:10. 1002/jcla. 23049.
- [43] Lu J, Wang YH, Yoon C, et al. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2019. 11. 038.
- [44] Shi H, Huang S, Qin M, et al. Exosomal circ_0088300 derived from cancer-associated fibroblasts acts as a miR-1305 sponge and promotes gastric carcinoma cell tumorigenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676319. DOI:10. 3389/fcell. 2021. 676319.
- [45] Xie M, Yu T, Jing X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 112. DOI:10. 1186/s12943-020-01208-3.
- [46] Xiao K, Li S, Ding J, et al. Expression and clinical value of circRNAs in serum extracellular vesicles for gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 962831. DOI:10. 3389/fonc. 2022. 962831.
- [47] Zhang W, Zheng M, Kong S, et al. Circular RNA hsa_circ_0007507 may serve as a biomarker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 699625. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 699625.
- [48] Zheng P, Gao H, Xie X, et al. Plasma exosomal hsa_circ_0015286 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610446. DOI:10. 3389/pore. 2022. 1610446.
- [49] You J, Chen Y, Chen D, et al. Circular RNA 0001789 sponges miR-140-3p and regulates PAK2 to promote the progression of gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 83. DOI: 10. 1186/s12967-022-03853-2.
- [50] Rao M, Zhu Y, Qi L, et al. Circular RNA profiling in plasma exosomes from patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2199-2208. DOI:10. 3892/ol. 2020. 11800.
- [51] Li Z, Xie Y, Xiao B, et al. The tumor suppressor function of hsa_circ_0006282 in gastric cancer through PTEN/AKT pathway [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(10): 1562-1569. DOI: 10. 1007/s10147-022-02210-z.
- [52] Zhang C, Wei G, Zhu X, et al. Exosome-delivered circSTAU2 inhibits the progression of gastric cancer by targeting the miR-589/CAPZA1 axis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 127-142. DOI:10. 2147/IJN. S391872.
- [53] Lu J, Zhang PY, Xie JW, et al. Circular RNA hsa_circ_0006848 related to ribosomal protein L6 acts as a novel biomarker for early gastric cancer [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 3863458. DOI: 10. 1155/2019/3863458.
- [54] Sang H, Zhang W, Peng L, et al. Exosomal circRELL1 serves as a miR-637 sponge to modulate gastric cancer progression via regulating autophagy activation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 56. DOI:10. 1038/s41419-021-04364-6.
- [55] Wang Y, Cui D, Li D, et al. Clinical value on combined detection of serum CA724, DKK1, and TK1 in diagnosis of gastric cancer [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6941748. DOI:10. 1155/2022/6941748.

(收稿日期:2023-02-26)

(上接 766 页)

- [48] Katagiri D, Doi K, Honda K, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2): 577-583. DOI: 10. 1016/j. athoracsur. 2011. 10. 048.
- [49] Uwaezuoke SN. The role of novel biomarkers in childhood idiopathic nephrotic syndrome: A narrative review of published evidence [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2017, 10: 123-128. DOI: 10. 2147/IJNRD. S131869.
- [50] Xu Y, Xie Y, Shao X, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 85-90. DOI: 10. 1016/j. cca. 2015. 03. 017.
- [51] Nishida M, Kawakatsu H, Hamaoka K. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in pediatric nephrotic syndrome and tubular dysfunction [J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(5): 442-445. DOI: 10. 1111/ped. 13533.
- [52] Aravindan N, Aravindan S, Riedel BJ, et al. Furosemide prevents apoptosis and associated gene expression in a rat model of surgical ischemic acute renal failure [J]. *Ren Fail*, 2007, 29(4): 399-407. DOI:10. 1080/08860220701263671.
- [53] Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: A Review of clinical studies [J]. *Cells*, 2015, 4(4): 622-630. DOI: 10. 3390/cells4040622.

(收稿日期:2023-02-12)