

高胆红素血症新生儿尿 TIMP - 2 和 IGFBP7 变化的临床研究

苏 敏 徐思媛 王冰洁 李 政 王乐瑶 王珍惜 李 丽 任 漪 高翔羽

摘要 **目的** 探讨高胆红素血症新生儿尿金属蛋白酶组织抑制剂 - 2 (tissue inhibitor of metallo - proteinase - 2, TIMP - 2) 和尿胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin - like growth factor - binding protein7, IGFBP7) 水平变化及其临床意义。**方法** 选择 2023 年 11 月 ~ 2025 年 1 月徐州市中心医院新生儿科收治的胎龄 ≥ 35 周且日龄 ≤ 7 天的高胆红素血症新生儿进行前瞻性队列研究。按照血清总胆红素水平分为轻度组、中度组及重度组。记录患儿一般资料及尿量,测定入组后及光疗后血清总胆红素、血肌酐、胱抑素 C、尿 TIMP - 2 和尿 IGFBP7,并计算尿 $[\text{TIMP} - 2] \times [\text{IGFBP7}]$ 。比较各组肾功能指标。**结果** 最终纳入新生儿高胆红素血症轻度组 71 例、中度组 68 例和重度组 66 例。重度组尿 TIMP - 2/尿肌酐、尿 IGFBP7/尿肌酐和尿 $[\text{TIMP} - 2] \times [\text{IGFBP7}]$ $[(49.38 \pm 11.43 \text{ ng/mg}, 182.24 \pm 17.60 \text{ ng/mg}$ 和 $90 \pm 22 (\text{ ng/ml})^2]$ 均高于中度组 $[17.49 \pm 2.39 \text{ ng/mg}, 161.47 \pm 28.47 \text{ ng/mg}$ 和 $28 \pm 5 (\text{ ng/ml})^2]$ 及轻度组 $[15.63 \pm 2.62 \text{ ng/mg}, 156.87 \pm 29.93 \text{ ng/mg}$ 和 $25 \pm 6 (\text{ ng/ml})^2]$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 中度组与轻度组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组之间其他肾功能指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。光疗后重度组尿 TIMP - 2/尿肌酐、尿 IGFBP7/尿肌酐和尿 $[\text{TIMP} - 2] \times [\text{IGFBP7}]$ 明显下降 $[22.46 \pm 5.35 \text{ ng/mg}$ 比 $49.38 \pm 11.43 \text{ ng/mg}, 91.46 \pm 9.72 \text{ ng/mg}$ 比 $182.24 \pm 17.60 \text{ ng/mg}, 20 \pm 6 (\text{ ng/ml})^2$ 比 $90 \pm 22 (\text{ ng/ml})^2]$, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。3 组患儿尿量和血清肌酐均未达到新生儿急性肾损伤风险期诊断标准。**结论** 重度高胆红素血症会引起新生儿肾损伤指标升高,但损伤相对较轻、恢复较快。

关键词 高胆红素血症 金属蛋白酶组织抑制剂 - 2 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 新生儿

中图分类号 R722

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.023

Clinical Study on Changes of Urinary TIMP - 2 and IGFBP7 in Neonates with Hyperbilirubinemia. SU Min, XU Siyuan, WANG Bingjie, et al. Department of Neonatology, Xuzhou Central Hospital (Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University), Jiangsu 221009, China

Abstract Objective To study the changes of urine tissue inhibitor of metallo - proteinase - 2 (TIMP - 2) and urine insulin - like growth factor - binding protein7 (IGFBP7) levels in neonates with hyperbilirubinemia and its clinical significance. **Methods** A prospective cohort study was conducted on neonates with hyperbilirubinemia who were admitted to the Department of Neonatology, Xuzhou Central Hospital from November 2023 to January 2025, with a gestational age of ≥ 35 weeks and a postnatal age of ≤ 7 days. These neonates were divided into the mild group, the moderate group, and the severe group, according to the serum total bilirubin level. The general information and urine volume were recorded. Both the baseline and post - phototherapy level of serum total bilirubin, serum creatinine, serum cystatin C, urine TIMP - 2, and urine IGFBP7, and $[\text{TIMP} - 2] \times [\text{IGFBP7}]$ were recorded. Each renal function parameters were compared between each group. **Results** Finally, neonates with hyperbilirubinemia were divided into three groups: 71 cases in the mild group, 68 in the moderate group, and 66 in the severe group. The urinary TIMP - 2/Ucr, IGFBP7/Ucr, and $[\text{TIMP} - 2] \times [\text{IGFBP7}]$ levels in the severe group $[49.38 \pm 11.43 \text{ ng/mg}, 182.24 \pm 17.60 \text{ ng/mg}, 90 \pm 22 (\text{ ng/ml})^2]$ were significantly higher than those in the moderate group $[17.49 \pm 2.39 \text{ ng/mg}, 161.47 \pm 28.47 \text{ ng/mg}, 28 \pm 5 (\text{ ng/ml})^2]$ and the mild group $[15.63 \pm 2.62 \text{ ng/mg}, 156.87 \pm 29.93 \text{ ng/mg}, 25 \pm 6 (\text{ ng/ml})^2]$, with statistically significant differences ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference in urinary TIMP - 2 between the moderate group and the mild group ($P > 0.05$). No statistically significant differences were observed in other renal function indexes among the three groups ($P > 0.05$). In the severe group, a significant reduction in urinary TIMP - 2/Ucr, IGFBP7/Ucr, and $[\text{TIMP} - 2] \times [\text{IGFBP7}]$ levels was found after phototherapy $[22.46 \pm 5.35 \text{ ng/mg}$ vs $49.38 \pm 11.43 \text{ ng/mg}, 91.46 \pm$

基金项目:江苏省徐州市科技局基础研究计划项目(KC22068, KC22069);江苏省卫生国际(地区)交流支撑计划项目

作者单位:1221009 徐州市中心医院(徐州医科大学徐州临床学院)新生儿科(苏敏、徐思媛、王冰洁、李政、王乐瑶、王珍惜、李丽、任漪、高翔羽);221009 徐州市心血管病研究所(苏敏);221006 徐州市医学科学研究所(任漪)

通信作者:任漪,电子邮箱:renyirenkaihua@163.com

9.72ng/mg vs 182.24 ± 17.60ng/mg, 20 ± 6 (ng/ml)² vs 90 ± 22 (ng/ml)²], the differences were statistically significant ($P < 0.01$). None of the cases met the diagnostic criteria for the risk stage of neonatal acute kidney injury in terms of serum creatinine or urine volume.

Conclusion Severe hyperbilirubinemia may cause an increase in the indicators of renal injury in neonates, but the injury is relatively mild and recovery is rapid.

Key words Hyperbilirubinemia; Tissue inhibitor of metallo - proteinase - 2; Insulin - like growth factor - binding protein7; Neonatal

新生儿高胆红素血症临床管理的主要目的是避免胆红素脑病的发生^[1]。但近年来有多项研究显示,重度高胆红素血症可能还会影响新生儿肾小球及肾小管功能^[2-4]。金属蛋白酶组织抑制剂 - 2 (urine tissue inhibitor of metallo - proteinase - 2, TIMP - 2) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (urine insulin - like growth factor - binding protein7, IGFBP7) 是近年来提出的新型急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 早期生物学标志物,研究发现尿 [TIMP - 2] × [IGFBP7] 能更敏感且准确地反映新生儿肾功能^[5,6]。为更准确了解高胆红素血症对新生儿肾功能的影响,本研究开展了高胆红素血症新生儿尿 TIMP - 2 和 IGFBP7 变化的临床研究。

对象和方法

1. 研究对象:本前瞻性队列研究选择 2023 年 11 月 ~ 2025 年 1 月笔者医院收治的新生儿。入选标准:①胎龄 ≥ 35 周且日龄 ≤ 7 天,经皮测胆红素 ≥ 85.5 μmol/L;②完成肝肾功能等检测;③患儿父母同意参加本研究。排除标准:①母亲优生四项异常;②新生儿严重窒息、全身或泌尿系感染、泌尿系畸形或使用肾毒性药物;③血清直接胆红素水平 > 34.2 μmol/L;④采血后 8h 内未能留取到 > 3ml 的清洁尿标本;⑤相关资料缺失。本研究经徐州市中心医院医学伦理学委员会审核批准 (伦理学审批号: XZXY - LJ - 20231005 - 131), 患儿父母均签署知情同意书。

样本量估计:主要指标为血清胱抑素 C。基于文献^[7,8]及预实验结果,血清胱抑素 C 数据呈正态分布,标准差为 0.19mg/L 左右。假设中度或重度组血清胱抑素 C 比轻度组增加 ≥ 0.10mg/L (1/2 标准差) 具有临床意义。设功效为 80%, α = 0.05 (单侧), 每组样本量接近 1:1, 则每组所需至少为 62 例 (不包括脱落病例)。

2. 研究方法:(1) 分组:根据血清总胆红素值分为^[1]:轻度组:总胆红素低于“胎龄 ≥ 35 周新生儿光疗参考曲线”;中度组:总胆红素高于“胎龄 ≥ 35 周新

生儿光疗参考曲线”, < 342 μmol/L;重度组:总胆红素 ≥ 342 μmol/L^[1]。(2) 停光疗指征:每 12h 监测“不透光贴片遮盖的前胸部位”经皮胆红素值,低于光疗阈值 51.3 μmol/L 时,采血查血清总胆红素,仍低于光疗阈值 51.3 μmol/L 时停光疗^[1]。(3) 检测指标:纳入病例采集静脉血 1.5ml,查血清生化全项。采血后通过膀胱刺激法 (失败后再采用集尿袋) 采集尿液 3ml 以上,静置、离心转速 3500r/min,离心半径 8cm 离心后,留上清液 - 80℃ 冻存,留待检测 TIMP - 2 和 IGFBP7^[9]。中重度组患儿光疗结束后 12 ~ 18h,复查血清生化全项及尿 TIMP - 2 和 IGFBP7 (武汉优尔生商贸有限公司试剂)^[1]。(4) 观察指标:患儿性别、胎龄、出生体重、小于胎龄儿、5min Apgar 评分、孕母妊娠高血压、胎膜早破 > 18h、入组日龄及入组后 24h 尿量。(5) 新生儿 AKI 诊断标准:风险期:尿量 < 1.5ml/(kg · h) 持续 24h 或血清肌酐 ≥ 110.5 μmol/L 或在 48h 内血清肌酐比先前的谷值升高 ≥ 26.5 μmol/L 或升高 ≥ 50%;损伤期:尿量 < 1.0ml/(kg · h) 持续 24h 或血清肌酐 ≥ 147.3 μmol/L 或在 48h 内血清肌酐比先前的谷值升高 ≥ 53.0 μmol/L 或升高 ≥ 100%;衰竭期:尿量 < 0.7ml/(kg · h) 持续 24h 或无尿持续 12h 或血清肌酐 ≥ 221.0 μmol/L 或在 48h 内血清肌酐比先前的谷值升高 ≥ 106.1 μmol/L 或升高 ≥ 200% 或需要透析^[10,11]。

3. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析 LSD 法,治疗前后比较采用配对 t 检验;不符合正态分布计量资料以中位数和四分位数间距 [M (Q1, Q3)] 表示,多组间比较采用非参数检验的 Kruskal - Wallis H 法;计数资料以例数 (百分比) [n (%)] 表示,多组间比较采用行 × 列表的似然比 χ^2 检验,两两比较采用四格表资料的 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:研究期间共收治新生儿 1135 例,

符合入选标准分别为轻度组 77 例、中度组 83 例和重度组 85 例。依据排除标准排除 6 例、15 例和 19 例，

最终纳入 71 例、68 例和 66 例。3 组新生儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 3 组高胆红素血症新生儿一般资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

组别	<i>n</i>	男性	胎龄(周)	出生体重(g)	小于胎龄儿	5min Apgar 评分(分)	孕妇妊娠 高血压	胎膜早破 > 18h	入组日龄 (天)
轻度组	71	42(59.1)	38.00 ± 1.42	3190 ± 559	9(12.7)	10(9,10)	7(9.9)	3(4.2)	4.4 ± 1.2
中度组	68	34(50.0)	38.06 ± 1.38	3239 ± 379	3(4.4)	9(9,10)	1(1.5)	7(10.3)	4.2 ± 0.9
重度组	66	32(48.5)	38.53 ± 1.45	3205 ± 460	4(6.1)	9(9,10)	2(3.0)	2(3.0)	4.5 ± 1.1
$\chi^2/F/H$		2.351	1.622*	0.240*	3.862	1.780 ^Δ	5.633	3.684	1.122*
<i>P</i>		0.308	0.201	0.787	0.145	0.411	0.064	0.159	0.328

*为 *F* 值; Δ 为 *H* 值

2.3 组高胆红素血症新生儿肾功能指标比较:重度组尿 TIMP - 2/尿肌酐、尿 IGFBP7/尿肌酐和尿 [TIMP - 2] × [IGFBP7] 均高于中度组与轻度组 ($P < 0.01$); 中度组与轻度组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组新生儿入组后 24h 尿量、血清肌酐

和血清胱抑素 C 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2。3 组新生儿尿量和血清肌酐均未达到新生儿 AKI 风险期诊断标准,故无法进行尿 TIMP - 2 和尿 IGFBP7 水平与新生儿 AKI 风险期、损伤期和衰竭期分期之间的相关性分析。

表 2 3 组高胆红素血症新生儿肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	入组后 24h 尿量 [ml/(kg · h)]	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血清胱抑素 C (mg/L)	尿 TIMP - 2/ucr (ng/mg)	尿 IGFBP7/ucr (ng/mg)	[TIMP - 2] × [IGFBP7] (ng/ml) ²
轻度组	71	3.44 ± 0.82	40.88 ± 10.78	1.57 ± 0.19	15.63 ± 2.62*	156.87 ± 29.93*	25 ± 6*
中度组	68	3.38 ± 0.56	42.96 ± 10.49	1.59 ± 0.17	17.49 ± 2.39*	161.47 ± 28.47*	28 ± 5*
重度组	66	3.60 ± 0.82	40.05 ± 11.02	1.62 ± 0.18	49.38 ± 11.43	182.24 ± 17.60	90 ± 22
<i>F</i>		2.126	1.629	2.583	493.121	14.152	494.132
<i>P</i>		0.122	0.198	0.078	<0.001	<0.001	<0.001

与重度组比较,* $P < 0.01$

3. 新生儿高胆红素血症中度组和重度组光疗前后肾功能指标比较:中度组光疗前后所有肾功能指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。重度组光疗后尿 TIMP - 2/尿肌酐、尿 IGFBP7/尿肌酐和尿

[TIMP - 2] × [IGFBP7] 均明显下降 ($P < 0.001$); 光疗前后其他肾功能指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 3。

表 3 新生儿高胆红素血症中重度组光疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	采血后 24h 尿量 (ml/kg · h)	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血清胱抑素 C (mg/L)	尿 TIMP - 2/ucr (ng/mg)	尿 IGFBP7/ucr (ng/mg)	[TIMP - 2] × [IGFBP7] (ng/ml) ²
中度组								
光疗前	68	300.17 ± 23.35	3.38 ± 0.56	42.96 ± 10.49	1.59 ± 0.17	17.49 ± 2.39	161.47 ± 28.47	28 ± 5
光疗后	68	165.15 ± 27.61	3.33 ± 0.56	41.02 ± 8.40	1.54 ± 0.21	16.97 ± 2.10	155.99 ± 27.61	27 ± 5
<i>t</i>		30.748	0.843	1.261	1.521	1.342	1.142	1.162
<i>P</i>		<0.001	0.402	0.213	0.132	0.182	0.263	0.251
重度组								
光疗前	66	365.19 ± 20.15	3.60 ± 0.82	40.05 ± 11.02	1.62 ± 0.18	49.38 ± 11.43	182.24 ± 17.60	90 ± 22
光疗后	66	169.03 ± 28.25	3.50 ± 0.77	36.26 ± 10.07	1.61 ± 0.18	22.46 ± 5.35	91.46 ± 9.72	20 ± 6
<i>t</i>		45.942	0.721	0.981	0.321	17.251	36.751	24.875
<i>P</i>		<0.001	0.468	0.328	0.752	<0.001	<0.001	<0.001

讨 论

胆红素低浓度时能通过抑制 DNA 氧化、清除过

氧自由基等,发挥对机体保护作用^[12];高浓度时能通过氧化应激、线粒体损伤和炎症反应等,对机体产生

损害^[13]。多项研究通过检测不同的肾损伤指标(血和尿胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子 1 等)探讨了高胆红素血症对肾脏的影响^[14,15]。一项研究对比了高胆红素血症足月儿和健康足月儿,发现轻中度胆红素血症对肾小球滤过功能影响较小,而重度高胆红素血症会影响肾小球滤过功能,但这种损伤可能是暂时的、可逆的^[2]。另一项研究结果表明,即便早产儿仅出现轻中度的高胆红素血症,其肾小管的重吸收功能也可能因此受到损伤^[16]。关于肾脏损伤标志物的研究虽有很多,但目前尚未找到某一指标同时具备高度特异性与敏感度,因此,不少学者建议联合检测多个指标^[17-19]。

本研究结果显示,新生儿高胆红素血症重度组尿 TIMP-2/尿肌酐、尿 IGFBP7/尿肌酐和尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 均明显高于中度组与轻度组,中度组与轻度组差异无统计学意义。胆红素影响肾脏的可能机制包括:高浓度胆红素氧化应激损害、诱导肾小管上皮细胞凋亡;胆红素直接沉积肾小管导致损伤;胆红素抑制鼠肾细胞内三磷酸腺苷产生,导致细胞活力和增殖均减弱等^[13-15]。TIMP-2 和 IGFBP7 是两种均可以通过肾小管细胞表达和分泌的蛋白,并参与各种损伤引起的细胞应激或损伤早期的 G₁ 细胞周期阻滞(如脓毒症、缺血、氧化应激和毒素)^[20]。在损伤后,TIMP-2 和 IGFBP7 在肾小管细胞中表达,通过一系列途径在短时间内使细胞周期停滞,二者均参与肾脏细胞损伤的早期过程,在肾小管损伤过程中发挥促进作用^[21,22]。有研究者提出尿液中的 TIMP-2 和 IGFBP7 水平可以敏感地独立预测重症新生儿的急性肾损伤^[6]。还有研究发现,接受先天性心脏手术的新生儿中,尿液中的 TIMP-2 和 IGFBP7 水平与急性肾损伤的发生率高度相关^[23]。此外,在心肺旁路术后出现急性肾损伤的婴儿中,尿 TIMP-2 和 IGFBP7 在术后 2h 开始上升,并在 12h 达到峰值^[24]。这些研究表明,尿 TIMP-2 和 IGFBP7 是快速反应新生儿及婴儿急性肾损伤的更可靠生物学标志物。相比较于其他肾脏损伤指标,尿 TIMP-2 和尿 IGFBP7 通过留取尿液标本检测,无创操作更适合新生儿。但尿 TIMP-2 和尿 IGFBP7 受到尿液浓缩程度影响较大,因此需要另外测定尿肌酐,计算尿 TIMP-2/尿肌酐和尿 IGFBP7/尿肌酐比值,消除尿液浓缩程度的影响。

多项研究表明,与尿 TIMP-2 和尿 IGFBP7 比较,两者的乘积 [TIMP-2] × [IGFBP7] 能更敏感、更

可靠地早期诊断 AKI^[25-28]。2014 年美国食品药品监督管理局批准 [TIMP-2] × [IGFBP7] 用于预测、辅助诊断成人 AKI,儿童及新生儿相关应用和研究较少^[18]。Westhoff 等^[27]对 133 例 0~18 岁患者的研究显示:AKI 衰竭期患者的尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 中位数是非 AKI 组的 3.7 倍,该指标对小于 3 个月婴儿需要肾脏替代治疗有中等预测作用。对叫噪美辛引起的极低出生体重儿 AKI、心脏手术后婴儿 AKI, [TIMP-2] × [IGFBP7] 均有早期诊断价值^[29,30]。结合本研究其他结果,如 3 组新生儿高胆红素血症的尿量、血清肌酐和血清胱抑素 C 差异均无统计学意义;全部新生儿的尿量和血清肌酐均未达到新生儿 AKI 风险期诊断标准,故提示重度高胆红素血症可能会引起新生儿肾损伤指标升高,但损伤相对较轻、恢复较快。

本研究结果还显示,新生儿高胆红素血症重度组光疗后,随着总胆红素水平明显下降,尿 TIMP-2/尿肌酐、尿 IGFBP7/尿肌酐和尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 均明显下降,不但提示尿 TIMP-2、尿 IGFBP7 和尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 能敏感反映新生儿肾损伤,也提示重度高胆红素血症对新生儿的肾损伤是可逆的,且恢复较快。Wickremasinghe 等^[12]发现新生儿高胆红素血症重度组治疗后血清总胆红素水平下降,血清胱抑素 C 水平也随之明显下降,提示重度高胆红素血症会影响肾小球滤过功能,但这种损伤可能是暂时的、可逆的。欧阳向东等^[4]结果也显示,随着未结合胆红素水平的下降,血和尿胱抑素 C 水平也下降。因此本研究也认为,重度高胆红素血症患儿同时存在肾小球及肾小管功能受损,但胆红素造成的肾损伤是暂时的、可逆的,与本研究结果相似。

综上所述,尿 TIMP-2、尿 IGFBP7 和尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 能敏感反映新生儿肾损伤;重度高胆红素血症患儿尿 TIMP-2、尿 IGFBP7 和 [TIMP-2] × [IGFBP7] 水平高于轻中度高胆红素血症患儿,提示重度高胆红素血症会引起新生儿肾损伤指标升高;光疗后上述指标明显下降,提示重度高胆红素血症对新生儿肾脏的损伤相对较轻、恢复较快。

作者贡献声明:苏敏负责研究设计、数据分析和论文撰写;徐思媛、王冰洁、李政、王乐瑶、王珍惜、李丽负责具体实施和数据收集;任漪、高翔羽负责研究指导、论文修改。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748
- 2 Hu Q, Li SJ, Chen QL, *et al.* Risk factors for acute kidney injury in critically ill neonates: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 666507
- 3 Wang H, Su M, Yang B, *et al.* The influence of hyperbilirubinemia on indexes of kidney function in neonates [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(11): 3711-3716
- 4 欧阳向东, 彭华保, 邝晓敏, 等. 高未结合胆红素血症新生儿血和尿胱抑素 C 水平变化分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(3): 168-172
- 5 Bai Z, Fang F, Xu Z, *et al.* Serum and urine FGF23 and IGFBP-7 for the prediction of acute kidney injury in critically ill children[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 192
- 6 Chen J, Sun Y, Wang S, *et al.* The effectiveness of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in predicting acute kidney injury in critically ill neonates[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(6): 1052-1059
- 7 Kamianowska M, Kamianowska A, Maciejczyk M, *et al.* The urinary concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and osteopontin in the healthy term and stable preterm neonates: a pilot study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20): 6512
- 8 Xu X, Nie S, Xu H, *et al.* Detecting neonatal AKI by serum cystatin C[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(7): 1253-1263
- 9 黄迪, 李敏, 苏敏, 等. 膀胱刺激法在晚期新生儿留尿中的应用[J]. 中华新生儿科杂志, 2023, 38(3): 175-179
- 10 Naunova-Timovska S, Cekovska S, Sahpazova E, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of acute kidney injury in newborns[J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(1): 55-62
- 11 Hidayati EL, Utami MD, Rohsiswatmo R, *et al.* Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(1): 181-186
- 12 Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW. Neonatal hyperbilirubinemia [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2025, 72(4): 605-622
- 13 Rawat V, Bortolussi G, Gazzin S, *et al.* Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1801243
- 14 王惠颖, 苏敏, 高翔羽. 不同浓度胆红素对新生儿肾脏的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(17): 1357-1360
- 15 王惠颖, 苏敏, 高翔羽, 等. 高胆红素血症对新生大鼠肾脏的影响[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(2): 75-80
- 16 古丽, 黄薇, 王模奎, 等. 早产儿高胆红素血症与肾损伤的关系及相关影响因素[J]. 西南医科大学学报, 2018, 41(6): 514-521
- 17 Zhang Y, Zhang B, Wang D, *et al.* Evaluation of novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in asphyxiated full-term newborns: a case-control study[J]. *Med Princ Pract*, 2020, 29(3): 285-291
- 18 王惠颖, 苏敏, 高翔羽. 新生儿急性肾损伤生物学标志物研究现状[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2021, 17(1): 7-14
- 19 Panza R, Schirinzi A, Baldassarre ME, *et al.* Evaluation of uNGAL and TIMP-2 * IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury in caucasian term and preterm neonates: a prospective observational cohort study[J]. *Ital J Pediatr*, 2025, 51(1): 64
- 20 Gäckler A, Ertaşoğlu O, Rohn H, *et al.* Urinary biomarkers for cell cycle arrest TIMP-2 and IGFBP7 for prediction of graft function recovery after kidney transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4169
- 21 Levin-Schwartz Y, Curtin P, Svensson K, *et al.* Length of gestation and birth weight are associated with indices of combined kidney biomarkers in early childhood [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0227219
- 22 Fan W, Ankawi G, Zhang J, *et al.* Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(5): 567-576
- 23 Ramírez M, Chakravarti S, Busovsky-McNeal M, *et al.* Elevated levels of urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7 predict acute kidney injury in neonates after congenital heart surgery[J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2021, 11(2): 153-158
- 24 Gist KM, Goldstein SL, Wrona J, *et al.* Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP-2 * IGFBP-7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(9): 1611-1619
- 25 Martin-Cleary C, Sanz AB, Avello A, *et al.* NephroCheck at 10: addressing unmet needs in AKI diagnosis and risk stratification [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(9): 1359-1366
- 26 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
- 27 Westhoff JH, Tönshoff B, Waldherr S, *et al.* Urinary tissue inhibitor of metallo-proteinase-2 (TIMP-2). insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) predicts adverse outcome in pediatric acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143628
- 28 Chui H, Caldwell J, Yordanova M, *et al.* Tubular injury and cell-cycle arrest biomarkers to predict acute kidney injury in noncritically ill children receiving aminoglycosides[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(10): 879-894
- 29 Waldherr S, Fichtner A, Beedgen B, *et al.* Urinary acute kidney injury biomarkers in very low-birth-weight infants on indomethacin for patent ductus arteriosus[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(5): 678-686
- 30 Gist KM, Cooper DS, Wrona J, *et al.* Acute kidney injury biomarkers predict an increase in serum milrinone concentration earlier than serum creatinine defined acute kidney injury in infants after cardiac surgery [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(2): 186-194

(收稿日期: 2025-08-02)

(修回日期: 2025-08-29)