

展性缺血性脑卒中的相关性[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(6): 538-540.

[15] 黎舒, 柯振符, 宁学洪. 急性进展性脑梗死患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体含量的测定及临床意义[J]. 医学检验与临床, 2014, 25(3): 79-80.

[16] 吕庆良, 李秀姿. 血浆 D-二聚体在进展性脑梗死病程中的变化及其诊断价值分析[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(1): 113-114.

[17] 谈毅, 郑云华. 血浆纤维蛋白原和 D-二聚体与急性缺血性脑卒中病情进展及出院结局的关系研究[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(4): 281-285.

[18] 高玉芳, 赵联营, 王敏, 等. D-二聚体检测在进展性脑梗死中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 868-869.

[19] 刘晶, 王玉琳, 闫丽丽. 双联抗血小板药物联合低分子肝素治疗进展性脑梗死的研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(23): 2772-2774.

[20] 徐静, 葛汝丽, 曹晓雨. 神经生长因子在治疗脑梗死中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 101-104.

(收稿日期: 2018-07-23 修回日期: 2018-10-28)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 02. 043

尿常规在儿童慢性肾脏疾病筛查中的作用

罗 娟¹综述, 罗 春^{2△}审校

(1. 重庆市第九人民医院儿童综合科 400700; 2. 重庆医科大学附属大学城医院 401331)

关键词:慢性肾脏疾病; 尿常规; 筛查; 儿童
中图法分类号:R446. 12+1; R692 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)02-0269-04

儿童慢性肾脏疾病(CKD)起病隐匿不易发现, 某些无症状儿童可能有血尿和(或)蛋白尿, 如不能及早发现, 部分患者可转化为慢性肾功能不全, 严重影响患儿身心健康, 也增加家庭及社会的负担。因此, 在健康儿童中开展尿常规及肾脏 B 超等筛查, 及时发现各种未出现症状的泌尿系统疾病, 提供早期干预的时机并及时治疗是十分重要的。本文主要介绍尿常规筛查的作用。

1 CKD 定义

2002 年, 国际肾脏病学会(ISN)明确提出了 CKD 的定义^[1]: 各种原因引起的肾脏损伤(肾脏结构或功能障碍)≥3 个月, 包括肾小球滤过率(GFR)正常或不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常及影像学检查异常; (2)GFR<60 mL·min⁻¹·1. 73 m⁻², 时间≥3 个月, 有或无肾脏损伤证据。因此任何导致肾脏结构或功能障碍超过 3 个月的因素均可成为 CKD 病因, 包括泌尿系或全身感染、遗传变异、尿道梗阻、药物、环境污染、自身免疫性疾病、代谢异常等。

CKD 是影响人类健康的慢性进展性疾病之一, 起病隐匿, 被学者称之为“沉默的杀手”, 部分 CKD 持续进展将演变为终末期肾病(ESRD)^[2], 一旦进展至 ESRD 则无法挽回。在我国, 每 10 个成年人中, 就有 1 个 CKD 患者。虽然每年因肾衰竭需行肾脏替代治疗的患儿远低于成人, 但据统计, 在欧洲、澳大利亚、日本, ESRD 在<15 岁儿童中发生率约 5 例/100 万~6 例/100 万, 在美国<15 岁儿童中发生率约 10 例/100 万~11 例/100 万^[3]。2016 年 3 月 10 日第 11 个世界肾脏日主题为“关注肾脏病, 从儿童开始”, 旨在

关注儿童健康, 减少及延缓肾脏疾病的发生、发展, 提高生存率。因此, 我们应高度重视, 而早期防治 CKD 是关键。

由于我国儿童 CKD 主要原发病因为先天性肾脏和尿路畸形、肾小球肾炎, 婴幼儿及学龄前期 CKD 的首要病因是先天性肾脏和尿路畸形, 学龄期儿童 CKD 病因则以肾小球肾炎为主, 占有病因的 70%~80%^[4-5]。肾小球肾炎以血尿、蛋白尿为早期重要的临床表现, 可通过尿常规早期检出, 这为常规开展尿筛查、早期诊断、早期治疗提供了可能, 特别是在学龄期儿童中行尿常规筛查有重要意义。

2 尿常规筛查方法及程序

目前各国主要采用尿液试纸法, 包括蛋白、隐血、细菌尿、白细胞、尿糖、亚硝酸盐、尿酮体等。可选择其中几项进行联合检查, 以蛋白及隐血应用最广泛。由于试纸法假阳性率高, 故多采用重复检测。一般采用清晨中段尿进行检查, 对在第 1 次筛查中任何一项阳性者, 进行第 2 次复查, 其中蛋白阳性者加磺柳酸法或煮沸法, 并以(+)为阳性, 对隐血阳性者加尿沉渣镜检, 并以红细胞≥3 个/高倍视野为病理性血尿。对经第 2 次检查仍为阳性者进行第 3 次详细检查, 包括详细询问病史, 全面体格检查, 测身高、体质量及血压等。对以血尿为主者, 主要检查尿红细胞形态、抗链球菌溶血素、血清补体 C3、免疫球蛋白 A(IgA)、乙型肝炎表面抗原、尿钙与尿肌酐比值(如果>0. 20 应作 24 h 尿钙定量)。对蛋白尿阳性者, 进一步做 24 h 尿蛋白定量, 直立试验、血浆清蛋白、球蛋白、胆固醇及尿素氮、血肌酐检测等。对经以上检查仍不能明确

△ 通信作者, E-mail: 405916721@qq. com.

诊断者,可选择腹部 B 超、静脉肾盂造影、腹部 CT 以及肾活检等检查进一步明确诊断^[6-8]。

3 国内外尿常规筛查现状

3.1 国内外尿常规筛查实施情况 因全球 CKD 患者日益增多,一旦发展至 ESRD 需行肾脏替代治疗,伴随的经济负担急剧加重,病死率也会明显上升。因此,全球许多国家包括美国、欧洲和亚洲部分国家纷纷开展尿筛查计划以早期发现肾脏疾病患者,提高社会对肾脏疾病的认识和重视,改善肾脏疾病的预后^[9-12]。亚洲部分国家和地区也开展了儿童尿常规筛查研究。目前,长期定期实施该项筛查的亚洲国家和地区主要有日本、韩国及中国台湾^[4]。1973 年日本学校卫生法规定,自 1974 年起每年进行一次学校尿常规筛查,对象为 6~14 岁的小学生和初中生^[7]。韩国从 1998 年开始对 6~18 岁儿童、青少年常规行尿筛

查^[8]。而我国除台湾已于 1990 年开始对 6~15 岁儿童开展尿常规筛查外,其他地区尚未常规开展^[4]。但 1987 年全国儿科学肾脏病学组对 21 个省市的中小學生进行儿童泌尿系统疾病流行病学调查,开展了大样本尿常规筛查^[13],近年来厦门市^[14]、重庆市^[15]、甘肃省^[16]、泰安市^[17]等省市为早期发现某些 CKD,延缓甚至避免慢性肾功能不全的发生,已对城市部分儿童尿常规筛查行相关研究。

3.2 部分国内外尿常规筛查结果 日本、韩国及我国部分城市尿常规筛查出单纯性血尿、单纯性蛋白尿、血尿伴蛋白尿阳性率具体结果见表 1。现今,在日本东京每年接受尿常规筛查的儿童超过 30 万,韩国每年接受尿常规筛查的儿童有 700 万以上,而中国台湾每学期有约 300 万儿童接受尿常规筛查^[7-8]。

表 1 国内外部分国家、城市尿筛查结果^[3,8,13,14]

国家或城市	时间(年)	年龄(岁)	总样本数(n)	隐血阳性率(%)	蛋白尿阳性率(%)	血尿伴蛋白尿率(%)
日本	1974—1986	6~11	4 000 000	0.54	0.08	0.03
日本	1974—1986	12~14	2 000 000	0.94	0.37	0.08
韩国	1998—2006	6~18	5 000 000	0.80	0.20	0.07
中国 21 省市	1987	2~14	224 291	0.42	0.33	0.08
中国厦门	2006—2007	3~14	34 455	1.07	0.13	0.07

3.3 无症状尿检异常患者中发现的肾脏疾病 研究表明:两次尿检均为阳性结果的患儿进一步行相关检查后其主要病因是 IgA 肾病、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、弥漫性增生性肾小球肾炎、薄基底膜病、良性家族性血尿等慢性肾脏疾病。韩国研究对 63.1%单纯性血尿、10.5%单纯性蛋白尿及 69.9%血尿合并蛋白尿患儿行肾活检病理检查发现:43.8%为 IgA 肾病,33.8%为系膜增生性肾小球肾炎,2.7%为紫癜性肾炎,1.6%为膜增生性肾小球肾炎,0.5%为狼疮性肾炎,0.6%为遗传性肾炎(Alport 综合征)^[8]。另外,日本的回顾性研究发现,65%~80%的膜增生性肾炎和 70%~80%的系膜增生性肾小球肾炎是通过学校大规模尿常规筛查发现的。学校尿常规筛查发现的肾炎中原发性以系膜增生性肾炎,特别是 IgA 肾病最多见,约 68.2%IgA 肾病患儿正是被这种常规尿筛查检出并最后确诊的,继发性则以狼疮性肾炎居多^[6-7]。

4 尿筛查意义

尿常规作为方便、价廉的筛查手段,能间接反映肾脏受累的情况,信息量大。尿常规筛查是早期发现和干预 CKD 简单又有效的方法,在国外已广泛应用。大量研究证实,尿常规筛查可早期筛出众多无症状肾小球疾病,在经过早期干预后,降低了 ESRD 的发生率,减少了每年新发生需透析治疗的患儿,也推迟了肾脏疾病发展至 ESRD 的年龄。

4.1 降低 ESRD 发病率 纵向比较,20 世纪 90 年代以前,日本慢性肾功能不全主要病因为获得性肾小球疾病,由于尿常规筛查实施后,早期发现和治疗了部分隐匿性肾小球疾病,因此 1998 年后日本 ESRD 的原发性疾病谱发生了根本性改变,肾小球疾病比例明显下降,先天性及遗传性肾脏疾病成为首要病因^[7],说明尿常规筛查可降低由肾小球疾病所致的 ESRD。横向比较,实施尿常规筛查后日本<20 岁患者中,开始治疗的新发 ESRD 人数较美国明显减少^[18];1999 年日本<20 岁患者中,只有 29 例由原发性肾小球肾炎发展至 ESRD。而在美国,1996—1999 年平均每年<20 岁的儿童发展至 ESRD 有 311 例。根据人口数进行调整,美国 ESRD 为 111 例,约为日本的 4 倍。比较上述两国新发 ESRD 的年龄分布时发现,年龄越大,新发 ESRD 的例数相差越大。日本的这种优势应当归功于学校一年一度的尿常规筛查。

4.2 降低透析患儿数 常规开展尿筛查后,由于慢性肾炎的早发现 and 早治疗,每年因慢性肾炎发展至 ESRD 需透析治疗的患儿比例有明显下降。中国台湾研究资料显示:每年需透析的患儿人数从 1992 年 1 900 万下降至 1997 年的 800 万^[3]。另外,日本研究发现:1984 年新发开始透析治疗的<20 岁患者为 174 例,2002 年减少至 108 例^[7]。因此,尿常规筛查可降低因 ESRD 需透析治疗的患儿数,提高患儿的生活质

量。

4.3 推迟发展至 ESRD 的年龄 日本研究比较 1983—1999 年开始肾脏替代治疗患者的年龄时发现, 发展至 ESRD 的年龄在逐年增长。 <30 岁新发开始治疗的 ESRD 患者于 1990 年前后已经减少; <35 岁新发开始治疗的 ESRD 患者于 1995 年前后已经减少; <40 岁新发开始治疗的 ESRD 患者于 1999 年前后已经减少^[19]。

4.4 节省有限的卫生资源 肾脏疾病给家庭及社会造成了沉重的经济负担。据统计美国成年人肾脏不同程度受损的人数多达 2 000 万以上, 约占总人口数的 $1/9$ ^[20]。2005 年美国肾脏数据库报告显示, 超过 30 万的患者接受肾脏替代治疗, 花费超过 180 亿美元。韩国接受肾脏替代治疗的患儿人数也在持续增加, 2002 年已增至 700.6 例/100 万^[6]。日本 2001 年约 22 万例患者行肾脏替代治疗, 花费约 120 亿美元^[19]。而尿常规筛查通过早期发现肾脏疾病, 早期治疗, 可降低 ESRD 发生率, 减少透析患儿数, 从而减少较大的卫生资源消耗。虽然准确估计儿童尿常规筛查的效益-成本比十分困难, 但值得肯定的是, 尿常规筛查的确节省了资金, 使某些隐匿的肾脏疾病在无症状期即可早期发现, 如及时有效干预, 可降低肾脏疾病严重程度, 降低病死率。

4.5 指导校园生活 学校尿检阳性者事后处理, 一般按 5 级分别处理。Ⅰ级: 肾病变活动, 需在家或医院治疗者, 不能参加学习及一切社会活动。Ⅱ级: 肾病变仍有活动, 但已处于恢复阶段可接受教室学习, 免体育活动及社会活动。如(1)急性肾炎恢复期;(2)肾病综合征缓解期但仍在用药中;(3)慢性肾炎虽可上学, 但仍有肾功能低下;(4)血尿及蛋白尿(+)以上者。Ⅲ级: 病情更轻者如血尿、蛋白尿同时为(+), 或血尿、蛋白尿分别为(++), 可接受教室学习, 参加轻度体育活动(课间操)及部分社会活动。如(1)急性肾炎恢复期仅残余轻微血尿;(2)肾病综合征已停药, 且处于缓解期;(3)呈慢性经过的肾炎;(4)血尿及蛋白尿(+)者, 血尿或蛋白尿(+)者。Ⅳ级: 病情已稳定, 仅表现为血尿或蛋白尿, 但在感染及运动后尿改变有所加重者。应防止剧烈运动及长时间体育活动。如(1)急性肾炎已治愈, 尿检无异常, 仍在观察中;(2)肾病综合征已停药, 长期处于缓解者;(3)仅有轻度血尿或蛋白尿, 运动后尿有改变者。Ⅴ级: 尿常规筛查仅表现为轻微血尿或蛋白尿, 活动后尿也无变化, 可与健康儿童过同样校内生活, 但仍需定期随访尿常规。

总之, 儿童 CKD 起病隐匿, 不易早期发现, 且预后差, 部分患者可转化为慢性肾功能不全。在健康儿童中常规开展尿筛查, 既简便、经济又有效, 可早期发现某些无症状泌尿系统疾病, 为临床医生早期诊断和治疗提供了可能, 极大改善患儿的预后。因此, 在健康儿童中开展尿常规筛查是非常有意义且十分必

要的。

参考文献

- [1] LEVEY A S, ECKARDT K U, TSUKAMOTO Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6): 2089-2100.
- [2] VIANELLO F A, MAZZONI M B, PEETERS G G, et al. Micro and macro-scopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic re-view of the literatur [J]. *Pediatric Nephrology*, 2016, 31(2): 175-184.
- [3] YAP H K, QUEK C M, SHEN Q, et al. Role of urinary screening programmes in children in the prevention of chronic kidney disease [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2005, 34(1): 1-7.
- [4] 徐虹. 儿童肾脏病早期发现的策略探讨 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(2): 89-92.
- [5] 缪千帆, 沈茜, 徐虹, 等. 慢性肾脏病 2~5 期患儿 264 例病因构成分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9): 665-669.
- [6] PARK Y H, CHOI J Y, CHUNG H S, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test [J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(8): 1126-1130.
- [7] YAMAGATA K, ISEKI K, NITTA K, et al. chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2008, 12(1): 1-8.
- [8] CHO B S, HAHN W H, CHEONG H I, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(2): 205-210.
- [9] ALHARTHI A A, TAHA A A, EDREES A E, et al. Screening for urine ab-normalities among preschool children in western Saudi Arabia [J]. *Saudi Med J*, 2015, 35(12): 371-372.
- [10] HARAMBAT J, VAN STRALEN K J, KIM J J, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(3): 363-373.
- [11] MOGHTADERI M, NOOHI A H, SAFAEYAN B, et al. Screening for mi-croscopic hematuria in school-age children of gorgan city [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2014, 8(1): 70-72.
- [12] OKUR M, ARSLAN S, SAMI G A, et al. Determination of underlying causes in asymptomatic, early-stage renal diseases by dipstick test [J]. *Med Glas (Zenica)*, 2013, 10(1): 55-58.
- [13] 全国儿科肾脏病学组. 儿童泌尿系统疾病流行病学调查: 全国 21 省市尿筛查小结 [J]. *中华儿科杂志*, 1988, 27(2): 304-306.
- [14] 沈彤, 彭桂兰, 张慧芬, 等. 厦门市 34 455 名儿童尿常规筛查分析 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2009, 17(1): 89-91.
- [15] WU D, YANG H, LUO J, et al. Age- and gender-specific reference values for urine albumin/creatinine ratio in children of southwest China [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014,

431;239-243.

- [16] 高霞,刘姝尧,雷晓燕,等. 甘肃省某贫困地区 3662 例儿童尿常规筛查结果分析[J]. 山东医药,2017,57(46):20-23.
- [17] 杨平,陈晓云,张明. 2011—2013 年泰安市中小学生尿液筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(21):3602-3604.
- [18] HATTORI M, SAKO M, KANEKO T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006—2011[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 933-938.

- [19] YAMAGATA K, TAKAHASHI H, SUZUKI S, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3): 433-443.
- [20] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney diseases[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S46-S75.

(收稿日期:2018-08-12 修回日期:2018-10-25)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.02.044

母体外周血胎盘标记物对胎儿生长受限的诊断/预测价值

廖杰 综述,谭红艳 审核

(重庆市奉节县人民医院妇产科 404600)

关键词:胎儿生长受限; 标记物; 诊断

中图法分类号:R714.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)02-0272-04

胎儿生长受限(FGR)指胎儿在各种病理因素的影响下,未达到其遗传生长潜能,表现为胎儿体质量低于同孕龄体质量的第 10 百分位数或低于同孕龄平均体质量 2 个标准差^[1]。FGR 在妊娠中的发生率为 5%~10%,可导致围生期胎儿发病率和死亡风险增加,并可能对出生后的生长发育产生不良影响,甚至和成年期发生的慢性疾病,如心血管疾病、糖尿病和肥胖等具有相关性^[2-3]。

目前,临床上主要通过超声监测胎儿生长指标,计算预测胎儿体质量(EFW)来诊断 FGR,但该方法诊断 FGR 的准确性差。因在 EFW 小于同孕龄体质量的第 10 百分位数的胎儿中,多达 70%是小于胎龄儿,其 EFW 偏低是由体质性因素所致,如女性胎儿或母亲种族、产次、体质量指数^[4]。与 FGR 不同,小于胎龄儿虽体质量低于正常,但健康状况良好。

胎盘介于母体与胎儿之间,对维持妊娠和胎儿生长发育具有重要作用。胎盘功能不全被认为是 FGR 的最主要病因,故将胎盘功能不全的标记物或联合胎儿生长指标用于诊断/预测 FGR,可能具有良好的诊断效能。由于胎盘与母体血直接接触,胎盘细胞及其代谢产物,包括蛋白质、DNA、RNA 和细胞外囊泡等,能通过各种途径进入母体血循环,从而可能成为反映胎盘功能的外周血胎盘标记物。近年来,国内外文献报道了通过测定母体外周血胎盘标记物水平来诊断/预测胎儿生长受限,本文就此进行综述。

1 蛋白质标记物

1.1 胎盘生长因子(PLGF)和可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1) PLGF 是血管内皮生长因子家族的成员之一,在胎盘的血管生成中发挥重要作用。sFlt-

1 作为抗血管生成因子,由包括胎盘在内的多种组织分泌,能拮抗血管内皮生长因子和 PLGF 的活性,从而导致血管内皮功能紊乱。文献报道了 FGR 患者的母体外周血 PLGF 水平低于正常对照,sFlt-1 水平高于正常对照,提示 PLGF 和 sFlt-1 可能成为 FGR 的标记物^[5-6]。

一项纳入 213 例孕 20~41⁺6 周疑诊为 FGR 患者的多中心研究发现,在 94 例低 PLGF 水平(<同孕龄母体外周血 PLGF 水平的第 5 百分位数)的患者中,55 例(58.5%)在分娩后经病理学检查诊断为胎盘因素 FGR;低 PLGF 水平对预测胎盘因素 FGR 的灵敏度、特异度分别为 98.2%(95%CI:90.5~99.9)、75.1%(95%CI:67.6~81.7),阴性预测值、阳性预测值分别为 99.2%(95%CI:95.4~99.9)、58.5%(95%CI:47.9~68.6),受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.96(95%CI:0.93~0.98)^[7]。MIRANDA 等^[8]进行的前瞻性巢式病例对照研究,纳入 1 590 例孕 32~36 周的单胎妊娠孕妇。该研究将“出生体质量<第 10 百分位数,且孕期 EFW<第 10 百分位数,以及大脑-胎盘血流比<第 5 百分位数和(或)子宫动脉搏动指数(UtA-PI)>第 95 百分位数;或出生体质量<第 3 百分位数”判定为 FGR。包括母体特征、EFW、UtA-PI、PLGF 和雌三醇的联合筛查模型对 FGR 的检出率为 77%,假阳性率 10%,AUC 为 0.92(95%CI:0.88~0.95);而在相同假阳性率时,单用 EFW 对 FGR 的检出率仅 64%,AUC 为 0.86(95%CI:0.81~0.91),差异有统计学意义。研究结果提示,与单用 EFW 筛查 FGR 相比,纳入胎盘标记物的多因素预测模型能提高孕 32~36 周 FGR 的检出率^[8]。