

[出生缺陷预防]

新生儿泌尿系统发育异常的影响因素及预后的临床追踪研究

汪月娟,董国庆,刘罗慧,邹新英,廖伊梅,邓昌宇

(南方医科大学深圳妇幼保健院急诊儿科,广东 深圳 518000)

[摘要]目的 探讨新生儿先天性肾脏与尿路畸形(CAKUT)的影响因素,并随访预后情况。方法 回顾性收集于 2018 年 1 月至 2019 年 5 月在深圳市妇幼保健院新生儿科住院的 CAKUT 患儿 179 例,按 1:3 匹配医院同期分娩的 537 名健康新生儿作为对照组,分析 CAKUT 的影响因素,按病种分类并随访患儿诊治预后情况。结果 调查发现住院新生儿中 CAKUT 阳性率为 2.25%(179/7 956),其中肾积水 123 例。CAKUT 组中初产妇、早产、双胞胎妊娠、男婴、小于胎龄儿比例较高($\chi^2=17.939, 11.575, 8.633, 14.257, 9.647, P<0.05$)。多因素回归分析发现高龄初产妇的新生儿发生 CAKUT 的风险高于经产妇($OR=2.32, 95\%CI: 1.08\sim 4.98, P<0.05$)。相对于足月儿,早产胎儿风险显著上升($OR=1.94, 95\%CI: 1.11\sim 3.40, P<0.05$),男婴风险显著高于女婴($OR=2.22, 95\%CI: 1.51\sim 3.27, P<0.001$),小于胎龄儿发生 CAKUT 的风险显著高于适于胎龄儿($OR=2.18, 95\%CI: 1.21\sim 3.91, P<0.05$)。随访结果显示约 10% CAKUT 患儿需要手术干预,90%以上患儿预后良好。结论 早产、小于胎龄儿、男婴、孕龄高龄初产妇可能是 CAKUT 发生的危险因素,多数 CAKUT 患儿通过及时随访治疗后预后良好。

[关键词]新生儿;先天性肾脏与尿路畸形;危险因素;肾积水

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.07.009

[中图分类号]R174.6

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)07-0055-06

A clinical follow-up study on risk factors and prognosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns

WANG Yuejuan, DONG Guoqing, LIU Luohui, ZOU Xinying, LIAO Yimei, DENG Changyu

(Department of Emergency Pediatrics, The Affiliated Shenzhen Maternity and Child Health Hospital of Southern Medical University, Guangdong Shenzhen 518000, China)

[Abstract] **Objective** To explore risk factors of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in newborns and to follow up prognosis of the disease. **Methods** A retrospective study was conducted. A total of 179 newborns with CAKUT who hospitalized in Department of Neonatology, Shenzhen Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to May 2019 were selected. According to 1:3 matching ratio, 537 healthy newborns who gave birth in the same period in our hospital were as the control group. The risk factors of CAKUT were analyzed, and the diagnosis, treatment and prognosis of the infants were followed up according to classification of the disease type. **Results** The positive detection rate of CAKUT among the hospitalized newborns was 2.25% (179/7 956), including 123 cases of hydronephrosis. The proportions of primipara, preterm delivery, twin, male infant and small for gestational age (SGA) infant in the CAKUT group were higher ($\chi^2 = 17.939, 11.575, 8.633, 14.257$ and 9.647 respectively, all $P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that the risk of CAKUT was higher in the older primiparae than in the multiparae ($OR = 2.32, 95\%CI: 1.08-4.98, P<0.05$). Compared with the full term infants, the risk of CAKUT was significantly higher in those premature infants ($OR=1.94, 95\%CI: 1.11-3.40, P<0.05$). The risk of CAKUT in the male infants was significantly higher than that in the female infants ($OR=2.22, 95\%CI: 1.51-3.27, P<0.001$). And the risk of CAKUT in the SGA infants was significantly higher than that in those appropriate for gestational age (AGA) infants ($OR=2.18, 95\%CI: 1.21-3.91, P<0.05$). The follow-up results showed that about 10% of the infants with CAKUT required surgical intervention, and more than 90% of the infants had good prognoses. **Conclusion** Premature delivery, SGA, male infant, and advanced maternal age are risk factors for CAKUT. Through timely treatment and follow-up, the most infants with CAKUT have good prognoses.

[Key words] newborn; congenital anomalies of the kidney and urinary tract; risk factor; hydronephrosis

[收稿日期]2022-08-03

[基金项目]深圳三名工程基金资助项目(SZSM201812056);广东省自然科学基金面上项目(2021A1515011194)

[作者简介]汪月娟(1980—),女,副主任医师,主要从事出生缺陷和感染性疾病研究。

先天性肾脏与尿路畸形(congenital anomalies of the kidney and urinary tract,CAKUT)是由于遗传或环境因素影响泌尿系统胚胎期的发育而产生的一类疾病,轻者患儿表现为可逆性肾积水,重者患儿可致严重的双侧肾发育缺陷,占先天畸形的30%^[1]。近年来国内外统计数据表明,CAKUT是导致儿童及青少年慢性肾衰竭、终末期肾病、透析和肾移植的首位病因^[2-4]。孕母的综合保护以及临床中识别出高危新生儿是防止CAKUT发生进展的关键^[5-6],但目前国内关于CAKUT危险因素的研究证据仍不足。本研究通过对深圳市妇幼保健院住院新生儿病案进行回顾性调查,分析CAKUT的孕前和孕期影响因素,并随访后续诊疗预后情况,积极为CAKUT患儿的早期筛查和治疗提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

病例组来源于2018年1月至2019年5月在深圳市妇幼保健院出生且新生儿科收治的住院新生儿(7 956例)中经超声诊断泌尿系统异常患儿(179例)。采用病例对照研究,选取我院同期分娩的健康新生儿为对照组并依据年龄、孕前体质量指数(body mass index,BMI)按1:3进行匹配。通过电话、病案查询或预约门诊复诊的方式进行随访。

纳入标准:①出生后48小时内通过B型超声检查诊断泌尿系统异常;②孕妇年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①泌尿系统钙化、结石;②伴有严重的肝脏、肾脏功能损害;③伴有自身免疫性疾病和肿瘤;④孕期产检资料不全者。本研究患者及其家属均知情同意且经深圳市妇幼保健院医学伦理委员会审核通过(SFYLA[2019]077)。

1.2 超声诊断

使用三星UGEO WS80A(Samsung Medison, Seoul,Korea)彩色多普勒超声诊断仪及10~80MHz线阵探头(CV1-8A)。重点观察患儿肾脏的形态、大小、肾组织正常与否、肾盂情况、血流分布情况,及膀胱的大小、形态、充盈与否,记录相关数据,并将符合标准的超声显示图像存档保留。新生儿肾积水的诊断标准^[7]根据Grignon分级法,分为I~V级。

1.3 资料收集

本研究为回顾性病案调查,对于病例组研究对象,我们采取电话随访、门诊随访的方式进行临床资

料的收集、健康教育指导的科普、随访问题的答疑。通过产检资料和分娩病历信息收集患儿父母基本情况、家族史、孕产史、生活习惯、妊娠期并发症、胎数、出生情况等资料。然后随访收集诊疗预后资料。

通过电话、病案查询或预约门诊复诊的方式收集CAKUT患儿后续诊疗转归情况。资料采集中通过以下环节进行质控:①制定统一的标准化调查流程;②在资料采集开展前进行统一培训、过程中实施监督、结束后再总结归纳;③整个过程均由项目组主要负责人进行质控监督,发现问题及时沟通反馈解决,闭环管理。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。符合正态分布的连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,分类变量采用 $n(\%)$ 表示,无序分类变量组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,有序分类变量采用秩和检验。采用Logistic回归分析影响泌尿系统发育异常的孕期因素,仅在单因素分析中有统计学意义的指标被纳入多因素分析,所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿CAKUT发生情况

7 956例住院新生儿中,患有泌尿系统发育异常患儿179例(2.25%),主要为肾积水123例(68.72%),其次重复肾15例(8.38%),肾缺如11例(6.15%),单侧肾发育不良或不全9例(5.03%),多囊肾6例(3.35%),异位肾5例(2.79%),马蹄肾2例(1.12%)以及包括肾囊肿、巨大肾等在内的其他异常7例(3.91%),见表1。

表1 新生儿CAKUT情况分布

Table 1 Distribution of CAKUT in newborns

类型	例数(n)	比例(%)
肾积水	123	68.72
重复肾	15	8.38
马蹄肾	2	1.12
肾缺如	11	6.15
多囊肾	6	3.35
异位肾	5	2.79
肾发育不良或不全	9	5.03
其他异常	7	3.91
合计	179	100

2.2 泌尿系统发育异常组和对照组的比较

结果显示泌尿系统发育异常组中初产妇、早产、双胎妊娠、男婴、小于胎龄儿比例较高,差异均有统计学意义($\chi^2 = 17.939、11.575、8.633、14.257$ 和 9.647 , $P < 0.05$)。而怀孕年龄、吸烟情况、饮酒情况、孕前 BMI、胎盘羊水异常、妊娠合并症等因素两组间未见统计学差异,见表 2。

表 2 泌尿系统发育异常组和对照组的因素比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 2 Comparison of factors between the CAKUT group and the control group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

变量	合计(n=716)	对照组(n=537)	病例组(n=179)	t/χ^2	P
母亲状况					
年龄	30.0±129.7	29.7±149.8	30.9±3.8	0.012	0.914
孕前 BMI 分组				45761	0.231 *
<18.5kg/m ²	110(15.4)	88(16.4)	22(12.3)		
18.5~24kg/m ²	506(70.7)	376(70.0)	130(72.6)		
≥24kg/m ²	64(8.9)	47(8.8)	17(9.5)		
初产妇	179(25.0)	156(29.1)	23(12.8)	17.939	<0.001
吸烟	14(2.0)	12(2.2)	2(1.1)		0.535 **
饮酒	81(11.3)	62(11.5)	19(10.6)	0.042	0.838
妊娠期糖尿病	158(22.1)	119(22.2)	39(21.8)	0.001	0.999
妊娠期高血压	24(3.4)	22(4.1)	2(1.1)	2.817	0.093
双胎妊娠	42(5.9)	23(4.3)	19(10.6)	8.633	0.003
子代状况					
早产	74(10.3)	43(8.0)	31(17.3)	11.575	<0.001
男婴	424(59.2)	296(55.1)	128(71.5)	14.257	<0.001
出生体重及胎龄分组				9.647	0.008
小于胎龄儿	60(8.4)	36(6.7)	24(13.4)		
适于胎龄儿	616(86.0)	474(88.3)	142(79.3)		
大于胎龄儿	40(5.6)	27(5.0)	13(7.3)		
胎盘异常	79(10.5)	53(9.3)	26(14.5)	3.467	0.063
脐带异常	217(28.9)	160(28.0)	57(31.8)	0.815	0.367
羊水异常	54(7.2)	42(7.3)	12(6.7)	0.015	0.902

注: * 为 Mann-Whitney U 检验; ** 为 Fisher 确切概率法。

2.3 新生儿 CAKUT 的影响因素

单因素 Logistic 回归分析显示,初产妇、早产、双胎妊娠、胎儿性别和胎儿发育情况与新生儿泌尿系统发育异常观察到有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析中纳入单因素分析有意义的指标,结果显示高龄初产妇胎儿发生泌尿系统发育异常的风险是经产妇的 2.32 倍;相对于足月儿,早产胎儿风险上升 94%;男婴风险是女婴的 2.22 倍;小于胎龄儿出现泌尿系统异常的风险相对于适于胎龄儿上升 1.18 倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 先天性泌尿系统异常患儿随访结果

132 例(73.7%)患儿完成随访,大部分轻中度肾积水患儿预后良好,重度肾积水或肾脏发育异常患儿可能需手术治疗,见图 1。

表 3 先天性泌尿系统发育异常影响因素的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors for CAKUT

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
母亲年龄及孕产史分组				
适龄经产	1.00		1.00	
适龄初产	2.66(1.52~4.67)	0.001	2.60(1.46~4.63)	0.001
高龄初产	2.48(1.18~5.17)	0.016	2.32(1.08~4.98)	0.031
高龄经产	0.85(0.33~2.19)	0.737	0.77(0.29~2.02)	0.597
双胎妊娠	2.65(1.41~5.00)	0.003	1.96(0.95~4.04)	0.069
早产	2.41(1.46~3.96)	0.001	1.94(1.11~3.40)	0.020
男婴	2.04(1.42~2.95)	<0.001	2.22(1.51~3.27)	<0.001
出生体重及胎龄分组				
适于胎龄儿	1.00		1.00	
小于胎龄儿	2.23(1.28~3.86)	0.004	2.18(1.21~3.91)	0.009
大于胎龄儿	1.61(0.81~3.20)	0.176	1.92(0.93~3.96)	0.078

注:单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素分析。

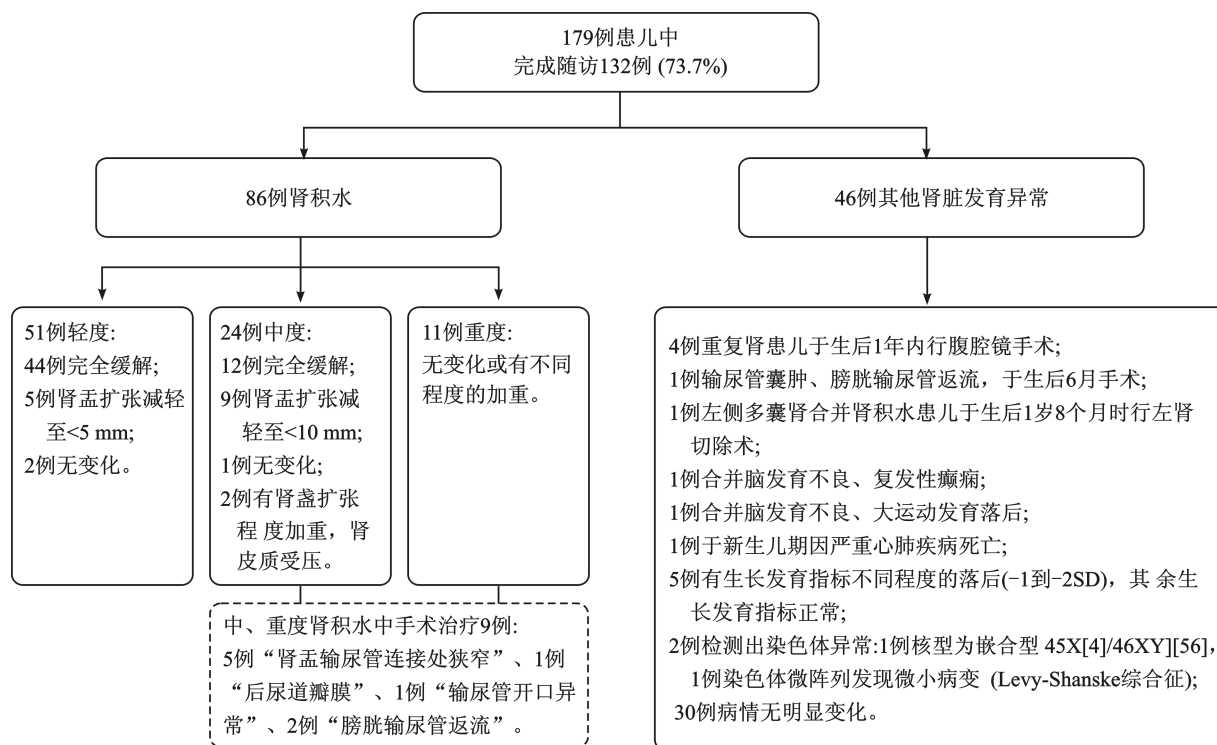


图 1 CAKUT 患儿随访结果

Fig.1 Follow-up results of the infants with CAKUT

3 讨论

3.1 住院新生儿的 CAKUT 患病情况

国外报道的普通人群中 CAKUT 患病率为 0.3%~0.6%^[1,8], 国内为 0.4%~1.67%^[9-10]。本研

究中住院新生儿的 CAKUT 检出率为 2.25%, 考虑为住院新生儿的孕母于妊娠期受各种对胎儿生长发育不利的因素影响, 先天性畸形比例高。我院为妇幼保健院, 易于建立新生儿产前、产后一体化连贯的超声筛查模式, 尽早发现异常并及时进行随访或转

诊^[11],可覆盖大部分 CAKUT 病例。目前我国部分地区已初步建立起 CAKUT 的多学科协作模式^[12],值得借鉴。

3.2 CAKUT 的危险因素

本研究提示早产是 CAKUT 患病的危险因素。胚胎发育第 3 周末产生原肾小管至 20 周输尿管芽进行分支并且生成集合管系统,肾发育完成 30%,以上过程的紊乱或受阻,就有可能发生泌尿系统畸形^[13],而出现紊乱或受阻的时间不同,对应产生的畸形也会因时而异^[14]。从妊娠 20 周开始,肾单位以指数级的速度形成,于妊娠 35 周基本完成,生后肾单位不可再生^[15],因此早产儿极有可能因过早中断正常的发育过程,导致低肾单位。

与既往研究一致,本研究发现小于胎龄儿是 CAKUT 的危险因素,宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 导致出生体重小于胎龄,而造成宫内发育迟缓的各种病因比如孕母营养不良、疾病或其他病理情况导致胎盘灌注不良等,都可能影响关键期泌尿系统发育,导致畸形和宫外发育迟缓^[16]。通过低蛋白饮食和结扎子宫动脉建立的 IUGR 动物模型的研究证实肾间充质细胞凋亡、输尿管分支的抑制、整体 DNA 甲基化和 caspase-3 活性变化均导致子代的低肾单位、肾小管周围和肾小球毛细血管稀疏和足细胞损伤^[17-18]。

高龄和产次都是妊娠结局的重要影响因素,既往的大量研究确认高龄是孕产妇发生不良妊娠结局的关键危险因素^[19-20],初产妇发生小于胎龄儿、妊娠高血压、妊娠期糖尿病、剖宫产等不良妊娠结局的风险高于经产妇^[21-22],在高龄产妇中更明显^[23]。同样,本研究发现高龄初产妇的新生儿 CAKUT 发病风险较对照增高 2 倍以上。既往的大样本对照研究^[24]表明子宫微环境在决定妊娠结局中至关重要, Prefumo 等^[25]发现产次对多普勒超声检测的子宫动脉阻力指数和子宫动脉血流波形产生影响,推测前次妊娠可能使得母体子宫血管保留了某些永久性的结构改变,再次妊娠时其血流动力学更利于胎母物质交换,一定程度上解释了本研究观察到的适龄初产孕妇的新生儿 CAKUT 发病风险升高现象。

3.3 局限性

首先,研究设计为回顾性的病案调查,并非对所

有新生儿均进行筛查,可能遗漏超声无法辨别、生后才出现症状的某些 CAKUT 类型,CAKUT 阳性率偏低。其次,因新冠疫情原因随访以电话形式为主,来院复诊者少,尽管我们已经在随访工作流程制定、人员培训、人文关怀等方面付出大量时间和精力,并由项目主要负责人在随访调查中的各环节中进行监督,仍可能有相关信息的遗漏。此外,本研究在多因素分析时已经校正母亲年龄及孕产史、胎儿基本情况等单因素分析有意义的指标,但仍可能存在其他未测量的混杂因素如孕期营养素补充等因素的影响,亦是本研究的局限性之一。

综上所述,早产、小于胎龄儿、男婴、孕妇高龄初产妇可能是 CAKUT 发生的危险因素,多数 CAKUT 患儿通过及时随访治疗后预后良好。未来我们期待能进行更大规模、更长时间、前瞻性的研究,充分发挥妇幼保健系统的优势,建立本地区的 CAKUT 患儿样本库,结合多学科协作的管理模式,进一步探讨高危新生儿中 CAKUT 的发病情况、预后及相关危险因素。

【参考文献】

- [1] Murugapoopathy V, Gupta I R. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT) [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(5): 723-731.
- [2] Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies [J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(6): 1215-1229.
- [3] Bassanese G, Wlodkowski T, Servais A, et al. The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 251.
- [4] Zhai Y, Liu X, Yang Q, et al. IPDN-China promotes the development of pediatric dialysis in China [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(11): 2163-2171.
- [5] 沈茜. 先天性肾脏和尿路畸形诊断治疗进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(5): 321-326.
- [6] Mileto A, Itani M, Katz D S, et al. Fetal Urinary Tract Anomalies: Review of Pathophysiology, Imaging and Management [J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 210(5): 1010-1021.
- [7] Grignon A, Filion R, Filiatrault D, et al. Urinary tract

- dilatation in utero:classification and clinical applications [J].*Radiology*,1986,160(3):645-647.
- [8]Andrés-Jensen L,Jørgensen F S,Thorup J,et al.The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort [J].*Arch Dis Child*,2016,101(9):819-824.
- [9]傅煜,李岭.泌尿生殖系统的发育过程及其先天畸形的相关基因[J].*中国优生与遗传杂志*,2008,16(5):1-3,99.
- [10]张斌,王辉,孙宁,等.超声筛查 26989 名儿童中先天性肾脏和尿路畸形的临床分析[J].*中华儿科杂志*,2011,49(7):534-538.
- [11]Yulia A,Winyard P.Management of antenatally detected kidney malformations[J].*Early Hum Dev*,2018,126:38-46.
- [12]王辉.MDT 在先天性肾脏和尿路畸形诊疗中的探索应用[J].*中华医学信息导报*,2020,35(22):8.
- [13]Minuth W W.Shaping of the nephron-a complex, vulnerable, and poorly explored backdrop for noxae impairing nephrogenesis in the fetal human kidney[J].*Mol Cell Pediatr*,2020,7(1):2.
- [14]Nicolaou N,Renkema K Y,Bongers E M,et al.Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT[J].*Nat Rev Nephrol*,2015,11(12):720-731.
- [15]Schreuder M F,et al.Safety in glomerular numbers[J].*Pediatr Nephrol*,2012,27(10):1881-1887.
- [16]肖玉联,韦茹,王静,等.极低出生体质量儿宫外生长发育迟缓的预测模型建立[J].*实用医学杂志*,2022,38(1):62-67.
- [17]Awazu M.Structural and functional changes in the kidney caused by adverse fetal and neonatal environments [J].*Mol Biol Rep*,2022,49(3):2335-2344.
- [18]Yu M,Tan L,Chen J,et al.Intrauterine low-protein diet disturbs metanephric gene expression and induces urinary tract developmental abnormalities in mice[J].*Biochem Biophys Res Commun*,2019,513(3):732-739.
- [19]Kortekaas J C,Kazemier B M,Keulen J K J,et al.Risk of adverse pregnancy outcomes of late-and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study[J].*Acta Obstet Gynecol Scand*,2020,99(8):1022-1030.
- [20]Cao J,Xu W,Liu Y,et al.Trends in maternal age and the relationship between advanced age and adverse pregnancy outcomes: a population-based register study in Wuhan, China 2010-2017 [J].*Public Health*,2022,206:8-14.
- [21]Lin L,Lu C,Chen W,et al.Parity and the risks of adverse birth outcomes:a retrospective study among Chinese[J].*BMC Pregnancy Childbirth*,2021,21(1):257.
- [22]吴英,刘一凡,张同庆,等.产次对足月臀位外倒转术的影响[J].*实用医学杂志*,2021,37(16):2129-2132.
- [23]林静,刘含,刘欣梅,等.高龄初产妇与高龄经产妇的妊娠结局比较[J].*上海交通大学学报(医学版)*,2020,40(1):58-63.
- [24]Segal T R,Kim K,Mumford S L,et al.How much does the uterus matter? Perinatal outcomes are improved when donor oocyte embryos are transferred to gestational carries compared to intended parent recipients [J].*Fertil Steril*,2018,110(5):888-895.
- [25]Prefumo F,Bhide A,Sairam S,et al.Effect of parity on second-trimester uterine artery Doppler flow velocity and waveform[J].*Ultrasound Obstet Gynecol*,2004,23(1):46-49.

[专业责任编辑:江 逊]

[中文编辑:向婉婉;英文编辑:杨周岐]