

妊娠相关急性肾损伤研究进展

乃吾拜尔·阿布都克尤木^{1,2}, 黄 萱^{1,2,3}, 李素华^{1,2,3*}

¹新疆医科大学第一附属医院肾脏疾病中心, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区肾脏病研究所, 新疆 乌鲁木齐

³新疆肾脏替代治疗临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘 要

妊娠期急性肾损伤是一个公共卫生问题, 也是孕产妇和胎儿发病和死亡的一个重要原因。在发达国家, 随着高龄产妇比例的提升, 妊娠相关急性肾损伤的发生率呈现上升趋势, 在发展中国家, 由于产前保健水平不高, 发病率仍处于较高水平。症状的多样性和临床与实验室表现的重叠性使得诊断PR-AKI具有极大的挑战性。这篇综述重点介绍了妊娠相关急性肾损伤病因、诊断、治疗的最新研究进展, 为临床早期识别和诊断PR-AKI, 及早采取干预措施, 以改善产妇和胎儿的结局提供参考。

关键词

妊娠相关急性肾损伤, 病因, 诊断

Research Progress of Pregnancy-Related Acute Kidney Injury

Naiwubaier Abudukeyoumu^{1,2}, Xuan Huang^{1,2,3}, Suhua Li^{1,2,3*}

¹Center for Kidney Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Nephrology, Urumqi Xinjiang

³Xinjiang Clinical Medical Research Center for Renal Replacement Therapy, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Acute kidney injury in pregnancy is a public health problem and an important cause of maternal and fetal morbidity and mortality. In developed countries, the incidence of pregnancy-related acute kidney injury (PR-AKI) has shown an increasing trend as the proportion of women of advanced

*通讯作者。

文章引用: 乃吾拜尔·阿布都克尤木, 黄萱, 李素华. 妊娠相关急性肾损伤研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1697-1703. DOI: 10.12677/acm.2024.143896

maternal age rises, however, in developing countries, the incidence is still at a high level due to the low level of prenatal care. The diversity of symptoms and the overlap of clinical and laboratory manifestations make the diagnosis of Pr-AKI extremely challenging. This review highlights the latest research advances in the etiology, diagnosis, and treatment of pregnancy-associated acute kidney injury (PR-AKI) to provide a reference for the early clinical recognition and diagnosis of PR-AKI and early intervention to improve maternal and fetal outcomes.

Keywords

Pregnancy-Related Acute Kidney Injury, Pathogeny, Dagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是一项全球卫生保健领域尚未解决的重大挑战,而妊娠相关的AKI (Pregnancy-Related Acute Kidney Injury, PR-AKI)是年轻女性急性肾损伤最常见原因之一。其发病隐匿,病情进展迅速,在发展中国家发病率高达 4.11%,不仅增加了孕产妇的病死率,也增加了早产、低出生体重、新生儿重症监护室住院等不良胎儿结局[1] [2]。鉴于症状的多样性、临床和实验室表现的重叠性以及妊娠相关的病理生理变化,妊娠相关急性肾损伤的诊断和治疗对于临床医师而言,是一项极具挑战性和困难的任务。现总结近年来国内外文献,从 PR-AKI 的生理变化、诊断、病因、治疗措施等进行综述,提高孕期对 AKI 的认识,从而降低 PR-AKI 的发病率、死亡率,提升母婴健康水平。

2. 妊娠的生理改变

妊娠时,孕妇身体各系统为适应胎儿生长发育和孕妇健康的需要,会发生一系列的解剖和生理变化。尽管这种适应过程影响所有器官系统,但肾脏起着非常重要的作用。了解妊娠期间肾脏系统的结构和功能改变对于评估和治疗有肾脏疾病的孕妇至关重要。

2.1. 解剖学变化

妊娠期间,肾脏的总体积增加 30%,大小增加约 1 厘米,并在分娩后 6 个月内恢复到妊娠前的大小[3]。研究显示,肾脏直径的增长在妊娠 6 周时就开始,每周增加 0.5 毫米,然后在 24 至 26 周期间每周增加 0.3 毫米。肾盂的大小也有所增加,右侧达到 2 厘米,而左侧稍小,约 1.5 厘米。这种增长可归因于血管和间质体积的增加以及骨盆腔扩张,而肾单位的数量没有变化[4]。一定程度的肾积水在怀孕期间很常见,超过 60%的妇女受到影响,最高发病率出现在妊娠 28 周,主要发生在右侧,这可能与子宫对右侧输尿管的压迫以及右输尿管穿过右髂动脉的解剖位置有关。因此,临床医生应认识到,妊娠期间的轻度肾积水,特别是右侧肾积水,通常是生理性的。由于这些形态性尿路改变而导致的尿潴留使孕妇发生尿路感染的风险更高。无输尿管结石的孕妇,其肾积水症状往往不显著,症状性肾结石在孕妇中发病率估计从每 200 例 1 例到每 1500 例 1 例[5] [6]。

2.2. 肾小球变化

妊娠早期,周围血管阻力降低,心输出量和血浆容量增加,一氧化氮和松弛素等血管扩张剂的水平

升高, 血管收缩剂的相对耐药性增加, 出现血压降低, 通常在妊娠 20 周时达到最低点。随之肾血浆流量增加, 引起高滤过, 导致肾小球滤过率(GFR)比基线增加 40%~65%, 从而降低血清尿素和肌酐水平[7]。了解这些功能变化是重要的, 参考未怀孕时值, 非孕妇的血清肌酐和尿素水平被视为正常, 但这在未怀孕的状态下, 非孕妇的血清肌酐和尿素水平被认定为正常, 然而在孕妇中, 可能提示着孕妇的肾功能出现了下降[8]。

2.3. 肾小管变化

在妊娠期间发生的肾小球变化外, 肾小管功能也受到病理生理变化的影响。妊娠期肾小管功能的改变表现为溶质和电解质排泄量的增加。此外, 由于肾小球滤过率的增加和肾小管重吸收的改变, 在妊娠的后半段, 蛋白尿增加到 200~300 mg/24 小时。通常情况下, 蛋白尿水平在每 24 小时超过 300 毫克时被视为异常, 孕妇出现新的蛋白尿或蛋白尿恶化需要临床评估可能的潜在肾脏疾病, 或者可能揭示 LN 或其他肾小球肾炎。

3. 妊娠相关的急性肾损伤的诊断

到目前为止, 还没有关于 PR-AKI 的标准定义。2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)提出基于血清肌酐变动和尿量变化的 AKI 定义, 但考虑到妊娠期间超滤、有效血浆流量的增加和肾小球滤过率增加等生理变化, 血清肌酐通常低于基线水平, 妊娠期血清肌酐参考值仍存在争议。美国妇产科医师学会(ACOG)在妊娠高血压疾病的背景下将肾脏损害定义为血清肌酐水平 $> 1.1 \text{ mg/dl}$ 或在没有肾脏疾病的情况下血清肌酐浓度增加一倍[9]。而在已发表的文献中, PR-AKI 的定义从血肌酐 $> 0.8 \text{ mg/dl}$ 、血清肌酐水平加倍, 尿量 $< 400 \text{ mL/24}$ 小时或需要透析不等[10] [11] [12]。最近的一项系统评价发现孕妇的血清肌酐超过 $77 \mu\text{mol/l}$ (0.87 mg/dl)应该被认为是病理的, 随着怀孕的进行, 肌酐水平没有生理上的降低可能表明严重的肾损伤[8]。除 CKD 之外, 孕前基线肌酐值通常难以获取, 个体肌酐值的解释需要更为谨慎, 在这种情况下, 诊断妊娠相关 AKI 更加具有临床挑战性。

除了严重依赖于血清肌酐水平的 AKI 临床诊断标准之外, 随着对妊娠相关急性肾损伤生理机制的深入研究, 近年来, 一些血浆和尿液的生物标志物已被用于 PR-AKI 的早期检测, 并表现出明显的敏感度和特异度。目前已有几项研究正在探讨使用这些 AKI 生物标记物来评估妊娠期间肾损伤的临床效用, 尤其是合并高血压疾病的妊娠。① 细胞损伤标志物, 例如肾损伤分子 1 (KIM-1)。KIM-1 是一种跨膜糖蛋白, 缺血和毒性可诱导其在肾近端小管上皮细胞顶端表达, 其在尿液和血浆中的浓度与肾脏病理过程的严重程度相关。最新的研究中, 子痫前期母体尿液中 KIM-1 的水平上升, 且在肾组织标本中近端小管上皮细胞中表达呈阳性[13]。Li Mengxia 的研究也证实尿 KIM-1 在一定程度上能够反映子痫前期的病情进展和子痫前期肾损伤的严重程度[14]。② 炎性标志物, 如中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(NGAL)。NGAL 是由中性粒细胞和肾小管上皮细胞表达的微量蛋白, 属于脂钙蛋白超家族中的一员, 在肾上皮细胞损伤后 2~3 小时内即可检测到血浆和尿 NGAL 的增加。在最近的研究中, 血清胱抑素 C、尿胱抑素 C 和尿 NGAL 在 PR-AKI 患者中显著升高, 证实了它们可以作为预测孕产妇发生 AKI 的敏感生物标志物[15]。③ 细胞周期标志物, 包括金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2)以及胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (IGFBP-7)。两者在细胞损伤的早期阶段参与 G1 细胞周期停滞, 阻碍细胞分裂的进程, 抑制纤维化相关因子的分泌、纤维细胞及胶原大量增生, 从而减轻 AKI 发生时肾小球硬化以及间质纤维化。Cho 等对 124 例 AKI 患者研究结果显示, 联合尿液组织金属蛋白酶抑制剂-2 (TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7)可作为预测 PR-AKI 不良妊娠结局、肾脏恢复或 CKD 发生、发展的生物标志物[16]。妊娠期生物标志物存在一些特殊挑战, 因为这些标志物必须独立于体重、肌肉质量、雌孕激素的变化以及所有其他

与妊娠有关的变动因素。

妊娠期肾脏疾病诊断的依赖于临床病史、体格检查以及适当的血清学检查,然而,在某些情况下,为进一步明确诊断,可能需要进行肾活检。肾活检被视为急性肾损伤诊断的金标准,妊娠期考虑进行肾活检时,必须充分评估母体和胎儿可能面临的并发症风险。根据最近的系统回顾,妊娠期肾活检后的并发症为7%,而分娩后的并发症为1%,妊娠期大出血的风险为2% [17]。对于妊娠期不足32周的妇女,可以考虑实施肾活检,但建议在妊娠期可能影响治疗方案的情况下进行此类检查。临床上肾小管坏死、先兆子痫和罕见的妊娠并发症,例如HELLP综合征、血栓性血小板减少性紫癜和非典型溶血性尿毒症综合征,可能表现出重叠的特征,使用临床标准进行鉴别诊断非常困难,因此这些疾病可以考虑进行肾活检[18]。在轻度蛋白尿的情况下,组织学表现可能呈现为局灶性或弥漫性增生性狼疮性肾炎(LN),欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和欧洲糖尿病肾病学会(EDTA)强烈建议进行肾活检,并积极治疗以降低肾衰竭的风险[19] [20]。Yazici 等人对19名孕患者进行了肾活检,所有活检结果均具有诊断价值,73.7%的病例治疗方案是基于肾活检结果制定的。在为期5年的随访过程中,未出现孕产妇死亡的情况[21]。

4. 妊娠相关的急性肾损伤的病因

与非妊娠患者一样,PR-AKI的原因可分为三组:肾前、肾性、肾后性。肾前性病因中,绝对或相对低血容量引起的肾灌注减少是潜在的病因,出血和充血性心力衰竭导致的血流动力学损害可能引发肾前急性肾损伤。若损伤程度严重且持续时间充足,可能导致缺血性急性肾小管坏死。在发展中国家,脓毒症流产是急性肾损伤(AKI)的常见原因之一,胎盘破裂和出血也是导致肾前AKI的重要因素,这两种情况都给孕产妇带来了巨大的死亡风险。肾性AKI是多数由于高血压并发症,如子痫前期/HELLP、TTP、aHUS,且多发生在妊娠中期和晚期。肾后性因素(如肾结石、输尿管梗阻)不常见,孕妇雌激素和孕激素均处于高水平状态,其泌尿系统张力显著减小,输尿管蠕动较慢,尿液极易滞留,此类病例一般发病急,症状重。虽然脓毒性并发症和出血性并发症在过去占主导地位,但现在的高血压疾病和血栓性微血管病是导致PR-AKI的主要原因。大多数与妊娠相关的AKI病例都有潜在的产科原因,在妊娠后期,与产科并发症相关的肾脏原因如子痫前期、HELLP等血栓性微血管病的原因更常见[22]。我们将在下面的章节中详细探讨妊娠期间急性肾损伤(AKI)的主要病因。

4.1. 先兆子痫

先兆子痫是指妊娠20周后,既往血压正常的孕妇血压升高至 $\geq 140/90$ mmHg,至少间隔4小时重复测量2次,且尿蛋白排泄量 ≥ 300 mg/d或尿蛋白与肌酐比值(UPCR) ≥ 0.3 mg/g [9]。在先兆子痫的研究中,目前已发现多种潜在机制。这些机制包括胎盘的结构异常和缺氧状态、血管生成的受损情况、过度的炎症反应、免疫系统的失衡、细胞衰老的异常过程、血管紧张素II的调节问题及其活性的变化,以及氧化应激反应。先兆子痫的临床意义重大,约占妊娠病例的3%~5%,增加早产的风险,已成为全球孕妇、胎儿及新生儿发病率和死亡率的主要原因[23]。先兆子痫通常还会导致急性肾损伤,患有先兆子痫或其他妊娠期高血压疾病的女性终生患慢性肾病和心血管疾病的风险也会增加[24]。研究发现血清 α -1抗胰蛋白酶(AAT)水平与PE发生发展的病理生理学密切相关,PE患者AAT水平明显低于对照组,且降低的AAT与评估先兆子痫严重程度的最常见的母体参数呈负相关,提示AAT参与了子痫前期的发生[25]。DrugBank数据库经过虚拟筛选,发现雌二醇、雌三醇、维生素E和D、来奈雌醇、米非司酮、辛伐他汀、氨溴索以及抗寄生虫药物在治疗子痫前期方面具有潜在的应用价值[26]。贡德尔大学综合专科医院开展了一项针对妊娠20周后孕妇的横断面研究,结果表明,孕妇血清转氨酶、总胆红素、肌酐和尿素水平的上升可能预示子痫前期的发生,这一现象值得进一步研究[27]。随着研究的深入,先兆子痫的治疗可能会从现有的

期待管理转变为基于机制的治疗。尽管我们对子痫前期发病机制的理解仍有限，但正在积极探索新的药物治疗方法。目前尚处于初级阶段，因此需要进一步研究病理机制，并结合最新的纳米技术，以制定更有效和更安全的治疗策略。

4.2. HELLP 综合征

HELLP 综合征是以溶血、肝酶升高、血小板计数低为特征的是妊娠严重并发症，通常涉及多个器官和母体的各种系统。怀孕时 HELLP 综合征的发病率约为 0.5%~0.9%，此外，它在 PE 前期的发病率约为 10%~20%。HELLP 综合征可导致产妇严重的并发症，如弥漫性血管内凝血(DIC)、急性肾功能衰竭以及肝包膜下出血。同时，该综合征也可能对胎儿产生不良影响，包括早产、胎儿生长受限以及胎儿宫内窘迫。近期研究显示，在患有 PR-AKI 并伴有 HELLP 综合征的妇女中，分别有 24%和 22%的患者发生胎盘早剥和产科出血，而在未患有 PR-AKI 的 HELLP 患者中，相应比例分别为 13%和 11% [28]。多项研究表明，AKI 是 HELLP 综合征患者孕产妇死亡的一个危险因素。在某项研究中，患有 HELLP 综合征的孕妇中，AKI 导致孕产妇死亡率高达 11.5% [29]。另一研究显示，HELLP 综合征患者的所有孕产妇死亡病例均发生在 PR-AKI 患者中。血清肌酐水平成为死亡的独立危险因素，这意味着 AKI 加剧了 HELLP 综合征女性患者本已较高的死亡率[18]。大多数研究者都认为 HELLP 综合征在其主要病理改变上与 PE 相似。然而，它会产生更强烈的炎症反应，这会损害肝脏和凝血系统。尽管确切的病因尚未明确，然而，HELLP 综合征可能是多种机制相互作用的结果。一些研究认为，血管内皮细胞和肝窦内皮细胞的损伤是赫普综合征病理生理机制的核心环节。研究发现胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)在 HELLP 综合征中的表达升高，在母体血液中，PLT 与 IGFBP-3 呈负相关，ALT/AST/LDH 与 IGFBP-3 呈正相关。IGFBP-3 加重了缺氧条件下血管内皮和肝脏的炎症反应，影响了细胞的正常功能，并在发病机制中起着一定的作用[30]。HELLP 综合征临床诊断主要依赖于实验室检查结果，尚缺乏早期诊断及预测指标[31]。目前终止妊娠被认为是最有效的治疗方法。其他治疗方式，如糖皮质激素和血浆去除法，主要用于缓解症状，国内外还没有发现有效的针对性措施来阻止 HELLP 综合征的发展。

4.3. 溶血性尿毒综合征(HUS)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)

除了先兆子痫和 HELLP 综合征，肾血栓性微血管病变还包括如溶血性尿毒综合征和血栓性血小板减少性紫癜。TTP 最常出现在妊娠晚期，而 aHUS 出现在产后期。HUS 以微血管性溶血性贫血、血小板减少和微血栓为特征，导致肾血管内缺血性组织损伤。它与小动脉和肾小球毛细血管的纤维样坏死有关，以及替代补体途径的失调，这可能是由调节替代补体途径的基因或抑制补体调节蛋白的自抗体引起的 [32]。对 100 例 HUS 患者的回顾性队列研究报道这些患者的胎儿丢失和先兆子痫风险增加，76%的患者达到终末期肾病(ESRD) [7]。TTP 是由 ADAMTS13 缺乏或抗体引起的，ADAMTS13 是一种蛋白酶，能切割血管性血友病因子，导致促凝状态。妊娠可以成为 TTP 的触发因素，特别是在 ADAMTS13 缺乏的情况下。因此，治疗方法是通过血浆交换或输注冰冻血浆来代替缺乏并恢复酶活性。AKI 可能是 TTP 的一个特征，在严重的肾损害更常见。在欧洲研究中，三分之二的妊娠相关 HUS 需要透析[33]。

5. 妊娠相关的急性肾损伤的治疗

在大多数情况 PR-AKI 患者的诊疗方式与非妊娠患者相似，高钾血症可以用阳离子交换树脂治疗，代谢性酸中毒碱治疗，环状利尿剂容量超负荷治疗，以及输血治疗贫血。肾前性病因中容量补充至关重要，然而，补充速度的务必严谨，因为女性患者可能因内毒素介导的损伤或先兆子痫而易发生肺水肿。若上述措施未能取得预期疗效，或肾损伤持续加重，则有必要启动肾替代治疗。尽管部分研究未能证实

透析次数与母体肾脏结局之间存在显著关联,但透析在整体改善患者状况方面仍具有一定的积极作用,推迟透析治疗的患者死亡率相对较高[34]。最新的研究显示可溶性肾素原受体((P)RR)水平表明胎盘、肾脏或肝脏功能障碍,可能是一种新的治疗靶点。(P)RR 不仅激活组织肾素血管紧张素系统,而且它也是液泡 ATP 酶的组成部分,激活 wingless/整合(Wnt)/ β -catenin 和细胞外信号调节激酶 1 和 2/丝裂原-激活蛋白激酶信号通路。此外,在血浆和尿液中检测到可溶性肾素原受体((P)RR),并且在妊娠并发症(包括胎儿生长受限、先兆子痫和妊娠糖尿病)中母体血浆水平升高[35]。

6. 小结

妊娠相关性急性肾损伤并不罕见,无论是在整个妊娠期还是产后,PR-AKI 都会显著增加胎儿或产妇并发症的风险,因此,早期发现和治疗 PR-AKI 非常重要。鉴于孕期特殊的生理变化,建议在孕期早期进行肾脏指标的监测,以更准确地评估肾功能的变化。除关注常见的肾脏参数外,生物标志物在鉴别诊断和预测不良妊娠结局方面也具有重要价值。此外,肾活检也可用于诊断妊娠相关并发症如 TTP、HUS,从而尽早展开治疗,以减少母亲和胎儿的并发症。

参考文献

- [1] Trakarnvanich, T., Ngamvichchukorn, T. and Susantitaphong, P. (2022) Incidence of Acute Kidney Injury during Pregnancy and Its Prognostic Value for Adverse Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **101**, E29563. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029563>
- [2] Liu, Y., Ma, X., Zheng, J., et al. (2017) Pregnancy Outcomes in Patients with Acute Kidney Injury during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, **17**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1402-9>
- [3] Cheung, K.L. and Lafayette, R.A. (2013) Renal Physiology of Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **20**, 209-214. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.01.012>
- [4] Xie, D., Joffe, M.M., Brunelli, S.M., et al. (2008) A Comparison of Change in Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Nondiabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 1332-1338. <https://doi.org/10.2215/CJN.05631207>
- [5] Masselli, G., Derme, M., Bernieri, M.G., et al. (2014) Stone Disease in Pregnancy: Imaging-Guided Therapy. *Insights into Imaging*, **5**, 691-696. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0352-2>
- [6] Bayraktar, Z., Kahraman, Ş.T., Alaç, E.S., et al. (2021) Maternal Hydronephrosis in Pregnant Women without Ureteral Stones and Characteristics of Symptomatic Cases Who Need Treatment: A Single-Center Prospective Study with 1026 Pregnant Women. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, **93**, 35-41. <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.1.35>
- [7] Gonzalez Suarez, M.L., Kattah, A., Grande, J.P. and Garovic, V. (2019) Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, **73**, 119-130. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.006>
- [8] Wiles, K., Bramham, K., Seed, P.T., et al. (2019) Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney International Reports*, **4**, 408-419. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.015>
- [9] (2019) ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, **133**, e1-e25.
- [10] Taber-Hight, E. and Shah, S. (2020) Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **27**, 455-460. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.06.002>
- [11] THarel, Z., McArthur, E., Hladunewich, M., et al. (2019) Serum Creatinine Levels before, during, and after Pregnancy Serum Creatinine Levels before, during, and after Pregnancy Letters. *JAMA*, **321**, 205-207. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17948>
- [12] Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., et al. (2007) Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Critical Care*, **11**, R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
- [13] Wang, Y., Gu, Y., Gu, X., Cooper, D.B. and Lewis, D.F. (2023) Evidence of Kidney Injury in Preeclampsia: Increased Maternal and Urinary Levels of NGAL and KIM-1 and Their Enhanced Expression in Proximal Tubule Epithelial Cells. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **10**, Article ID: 1130112. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1130112>
- [14] 李梦霞. 尿 KIM-1 和尿 NGAL 与子痫前期肾损害相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2017.

- [15] Naqvi, R., Hossain, N., Butt, S., *et al.* (2023) Efficacy of Multiple Biomarkers: NGAL, KIM1, Cystatin C and IL18 in Predicting Pregnancy Related Acute Kidney Injury. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **39**, 34-40. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.1.6930>
- [16] Cho, W.Y., Lim, S.Y., Yang, J.H., *et al.* (2020) Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor—Binding Protein 7 as Biomarkers of Patients with Established Acute Kidney Injury. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **35**, 662-671. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.266>
- [17] Piccoli, G.B., Daidola, G., Attini, R., *et al.* (2013) Kidney Biopsy in Pregnancy: Evidence for Counselling? A Systematic Narrative Review. *BJOG*, **120**, 412-427. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12111>
- [18] Ye, W., Shu, H., Yu, Y., *et al.* (2019) Acute Kidney Injury in Patients with HELLP Syndrome. *International Urology and Nephrology*, **51**, 1199-1206. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02111-7>
- [19] Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., *et al.* (2019) 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 736-745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- [20] Moroni, G., Vercelloni, P.G., Quaglini, S., *et al.* (2018) Changing Patterns in Clinical-Histological Presentation and Renal Outcome over the Last Five Decades in a Cohort of 499 Patients with Lupus Nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 1318-1325. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212732>
- [21] Yazici, H., Dirim, A.B., Garayeva, N., *et al.* (2023) Diagnostic Yield and Safety of Percutaneous Native Kidney Biopsy in Pregnancy: 20-Years of Single-Center Experience. *Journal of Nephrology*, **36**, 2507-2517. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01753-2>
- [22] Hall, D.R. and Conti-Ramsden, F. (2019) Acute Kidney Injury in Pregnancy Including Renal Disease Diagnosed in Pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **57**, 47-59. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.005>
- [23] Resnik, R. (2018) *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Elsevier, Philadelphia.
- [24] Dines, V., Suvakov, S., Kattah, A., *et al.* (2023) Preeclampsia and the Kidney: Pathophysiology and Clinical Implications. *Comprehensive Physiology*, **13**, 4231-4267. <https://doi.org/10.1002/cphy.c210051>
- [25] Nori, W., Hamed, R.M., Roomi, A.B. and Akram, W. (2021) Alpha-1 Antitrypsin in Pre-Eclampsia, from a Clinical Perspective. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **71**, S53-S56.
- [26] Tejera, E., Pérez-Castillo, Y., Chamorro, A., *et al.* (2021) A Multi-Objective Approach for Drug Repurposing in Preeclampsia. *Molecules*, **26**, Article No. 777. <https://doi.org/10.3390/molecules26040777>
- [27] Walle, M., Getu, F., Gelaw, Y., *et al.* (2022) The Diagnostic Value of Hepatic and Renal Biochemical Tests for the Detection of Preeclampsia among Pregnant Women Attending the Antenatal Care Clinic at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia. *International Journal of General Medicine*, **15**, 7761-7771. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S382631>
- [28] Novotny, S., Lee-Plenty, N., Wallace, K., *et al.* (2020) Acute Kidney Injury Associated with Preeclampsia or Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Syndrome. *Gestational Hypertension*, **19**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.010>
- [29] Huang, C. and Chen, S. (2017) Acute Kidney Injury during Pregnancy and Puerperium: A Retrospective Study in a Single Center. *BMC Nephrology*, **18**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0551-4>
- [30] Li, W., Zhou, L.P. and Kang, S.Y. (2023) Expression of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in HELLP Syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*, **23**, Article No. 778. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06074-7>
- [31] ACOG (2020) Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin. *Obstetrics & Gynecology*, **135**, E237-E260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
- [32] Claes, K.J., Massart, A., Collard, L., *et al.* (2018) Belgian Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Acta Clinica Belgica*, **73**, 80-89. <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>
- [33] Cines, D.B. and Levine, L.D. (2017) Thrombocytopenia in Pregnancy. *Blood*, **130**, 2271-2277. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781971>
- [34] Banerjee, A. and Mehrotra, G. (2020) Comparison of Standard Conservative Treatment and Early Initiation of Renal Replacement Therapy in Pregnancy-Related Acute Kidney Injury: A Single-Center Prospective Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **24**, 688-694. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23537>
- [35] Morosin, S.K., Lochrin, A.J., Delforce, S.J., *et al.* (2021) The (Pro)Renin Receptor ((P)RR) and Soluble (Pro)Renin Receptor (S(P)RR) in Pregnancy. *Placenta*, **116**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.015>