

新生儿急性肾损伤诊断生物标志物研究进展

王旭, 李晓文*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月3日

摘要

急性肾损伤(AKI)是新生儿重症监护病房(NICU)中常见的危重并发症, 其发生显著增加患儿死亡风险及远期慢性肾脏病发生率。目前临床依赖的血清肌酐(serum creatinine, sCr)和尿量监测存在灵敏度低、滞后性明显等固有局限, 难以实现早期预警。因此, 探寻能够实现早期、准确诊断的新型生物标志物已成为该领域的研究热点。本文系统综述了中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素C (CysC)、肾损伤分子-1 (KIM-1)、白细胞介素-18 (IL-18)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)及金属蛋白酶组织抑制剂-2与胰岛素样生长因子结合蛋白7复合物(TIMP-2-IGFBP7)在新生儿AKI早期诊断中的研究进展, 重点阐述各标志物的病理生理机制、诊断效能及临床应用的优劣势, 以期提升新生儿AKI的早期识别与精准干预能力提供理论依据。

关键词

新生儿, 急性肾损伤, 生物标志物, 早期诊断

Advances in Diagnostic Biomarkers for Neonatal Acute Kidney Injury

Xu Wang, Xiaowen Li*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 3, 2026

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a prevalent and critical complication in the neonatal intensive care unit (NICU), significantly associated with increased mortality and long-term risk of chronic kidney

*通讯作者。

disease. Current diagnostic methods relying on serum creatinine (sCr) and urine output monitoring are limited by poor sensitivity and significant delays, hindering early detection. Consequently, the identification of novel biomarkers for timely and accurate diagnosis has become a research priority. This review systematically examines the progress of key biomarkers for early neonatal AKI diagnosis, including neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C (CysC), kidney injury molecule-1 (KIM-1), interleukin-18 (IL-18), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), and the complex of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 (TIMP-2-IGFBP7). We focus on their pathophysiological mechanisms, diagnostic performance, and the advantages and limitations associated with their clinical application, aiming to provide a theoretical basis for improving early identification and precision intervention in neonatal AKI.

Keywords

Neonates, Acute Kidney Injury, Biomarker, Early Diagnosis

Copyright © 2026 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)是新生儿重症监护病房(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)中常见的危重并发症,其发生与患儿死亡率上升及远期慢性肾脏病风险增加显著相关[1]。目前,新生儿 AKI 的临床诊断主要依赖血清肌酐(serum creatinine, sCr)和尿量的变化[2],但这两项指标均存在明显局限:sCr 的升高通常滞后于实际肾损伤发生 48~72 小时,无法实现早期预警;而尿量监测在重症新生儿中缺乏敏感性且难以精确评估[3][4],往往导致诊断延迟,错过干预最佳时机,严重影响患儿预后。

近年来,随着对 AKI 病理生理机制认识的不断深入,寻找能够实现早期预警的生物标志物已成为新生儿肾脏病领域的研究热点。理想的生物标志物应能在肾功能出现可测下降之前,特异性反映肾小管的早期损伤,从而实现早期预警、高危识别与精准管理[5][6]。目前研究最为集中的生物标志物包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)、肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1)、白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)、肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)及金属蛋白酶组织抑制剂-2 与胰岛素样生长因子结合蛋白 7 复合物(tissue inhibitor of metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7, TIMP-2-IGFBP7)。本综述将系统阐述上述生物标志物在新生儿 AKI 早期诊断中的研究进展,以期提升新生儿 AKI 的早期识别与精准干预能力提供理论依据。

2. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

NGAL 是一种分子量约为 25 kDa 的脂质运载蛋白,生理状态下由中性粒细胞低水平表达[7]。在肾小管遭受缺血或毒性损伤后,其在远端肾单位和集合管细胞中的表达显著上调,并可在损伤后 2~4 小时内于血液和尿液中检出,其水平升高通常较传统血清肌酐指标提前 24~48 小时[8],为 AKI 的早期预警提供了关键时间窗口。

现有研究初步证实了 NGAL 在 AKI 早期识别与预后评估中的价值。一项聚焦于早产儿的 Meta 分析显示,尿 NGAL 诊断 AKI 的汇总敏感度为 77%,特异度为 76%,受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.83 [9],提示其具有良好的诊断准确性。一项纳入 113 例极低出生体重儿的前瞻性队

列研究显示, AKI 组尿 NGAL 水平较非 AKI 组显著高出 1.8 倍[10]。另一项包含 50 例 AKI 患儿的研究进一步指出, 死亡组患儿的尿 NGAL 水平显著高于存活组, 提示其可能作为早期预后评估指标[11]。

在围产期窒息新生儿中, NGAL 同样展现出可靠的早期识别效能。一项纳入 11 项研究(共 652 例窒息新生儿)的系统评价与 Meta 分析显示: 血清 NGAL 诊断 AKI 的敏感度为 0.82, 特异度为 0.87, AUC 为 0.91; 尿 NGAL 的敏感度为 0.90, 特异度为 0.73, AUC 为 0.90 [12], 表明 NGAL 可有效识别存在 AKI 风险的窒息新生儿。在接受肾毒性药物暴露的 NICU 队列中, 尿 NGAL 被评估为药物相关性 AKI 的微创筛查指标: 当尿 NGAL 截断值设定为 ≥ 400 ng/mL 时, AUC 为 0.72, AKI 发生风险升高至 2.76 倍; 而尿 NGAL 低于 250 ng/mL 时, 阴性预测值高达 96.8% [13]。

然而, 尿 NGAL 水平受胎龄、性别及窒息本身等多种非 AKI 因素显著影响, 其诊断截断值在不同研究中差异较大, 限制了其在新生儿中的标准化应用[14]。

3. 胱抑素 C (CysC)

CysC 是一种分子量约为 13 kDa 的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 由全身所有有核细胞产生, 经肾小球自由滤过后, 于近端小管以恒定速率重吸收并降解[15], 其血清浓度与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)高度相关。与肌酐相比, CysC 的生成基本不受肌肉量、年龄、性别及营养状态的干扰, 且不通过胎盘屏障[16], 因此在新生儿肾功能评估中更具准确性。

多项研究证实血清 CysC 在新生儿 AKI 早期识别中具有重要价值。一项涵盖 12 项研究的荟萃分析显示, 血清 CysC 诊断新生儿 AKI 的汇总敏感度为 0.84, 特异度为 0.81, AUC 为 0.88 [17]。另一项纳入 52333 例新生儿的多中心队列研究显示, 基于血清 CysC 的 AKI 诊断标准(血清 CysC ≥ 2.2 mg/L 或较基线升高 $\geq 25\%$)所检出的 AKI 病例数约为基于肌酐的 KDIGO 标准的 6.5 倍, 且对院内死亡风险具有更优的预测能力[18]。进一步分析表明, 联合血清 CysC 与 KDIGO 标准进行风险分层时, 同时符合两类标准的新生儿具有显著更高的院内死亡风险, 凸显 CysC 在危险分层中的预后价值[18]。

尿 CysC 作为反映近端肾小管损伤的特异性标志物, 在生理状态下尿液中含量极低, 其水平升高直接提示肾小管重吸收功能障碍[19] [20], 可作为肾脏损伤的敏感指标。近年研究发现, 尿 CysC 水平与新生儿肾脏发育成熟度密切相关, 表现为随胎龄及出生体重增加而逐渐下降的趋势[21]。此外, 观察性研究提示肾容量与尿 CysC 呈负相关, 提示尿 CysC 可能作为识别慢性肾脏病高风险新生儿的重要指标[22]。

4. 肾损伤分子-1 (KIM-1)

KIM-1 是一种分子量约为 104 kDa 的 I 型跨膜糖蛋白, 在生理条件下于健康肾组织中表达水平极低, 尿液中几乎无法检出[23]。当近端肾小管上皮细胞受到缺血性或肾毒性损伤时, KIM-1 的表达迅速上调, 并通过蛋白水解作用从细胞膜脱落释放入尿。这一过程在损伤发生后 1 小时内即可启动, 使得尿 KIM-1 成为反映肾小管早期结构性损伤的敏感生物标志物[24] [25]。值得注意的是, KIM-1 的表达具有高度肾脏组织特异性, 在其他器官中极少被诱导[4], 使得其成为肾源性损伤的特异性指标。

在新生儿群体中, 临床研究表明尿 KIM-1 在 AKI 早期诊断中展现出良好的应用前景。一项针对 39 例极低出生体重儿的研究显示, AKI 组患儿的尿 KIM-1 水平在生后 48 至 72 小时内显著高于非 AKI 组。更为重要的是, 该研究发现, 在生后 24 小时内及 48~72 小时期间, 非存活患儿的尿 KIM-1 升高幅度显著大于存活患儿[26], 提示其可能具备预后评估价值。另一项多中心前瞻性观察研究纳入了 64 例接受低温治疗的缺氧缺血性脑病新生儿, 其中 16 例并发 AKI, 通过对生后 12、24、48 及 72 小时尿液样本中多种生物标志物的检测分析发现, NGAL、KIM-1 和 IL-18 均与 AKI 发生显著相关, 但 KIM-1 在各时间点均表现出最佳的预测性能, 在生后 48 小时其 AUC 达到 0.79 [27], 显示出较好的诊断准确性。

然而, 不同胎龄及病因新生儿的尿 KIM-1 基线水平尚未明确[28], 这限制了其参考区间的标准化建立。

5. 白介素-18 (IL-18)

IL-18 最初以约 23 kDa 的无活性前体形式由单核细胞、巨噬细胞及近端肾小管上皮细胞等多种细胞合成[4]。在肾小管损伤发生后, 其前体经 caspase-1 切割活化并释放入尿, 参与缺血性及炎症性肾小管损伤的病理过程[29]。尿 IL-18 水平在肾损伤发生后 6 小时内开始上升, 并于 12 至 18 小时达到峰值[30]。

然而, IL-18 作为 AKI 标志物的特异性存在一定局限。一方面, 其水平可在脓毒症等全身性炎症状态及肺损伤、心肌缺血等肾外器官缺血性损伤中升高, 提示其存在肾外来源的可能性[4] [31]。另一方面, 尿 IL-18 的升高不仅见于急性肾小管坏死, 亦可见于尿路感染、肾前性氮质血症等其他肾脏病变[31]。

在排除脓毒症等混杂因素后, IL-18 仍展现出一定的临床价值。一项纳入 62 例非脓毒症危重新生儿的研究显示, 尿 IL-18 可有效预测后续 AKI 的发生, 并可独立预测 AKI 的严重程度及死亡风险[21]。一项纳入 80 例新生儿的研究进一步证实, 生后第 1 天尿 IL-18 水平在后续发生肾功能损伤的新生儿中即显著升高, 较血清肌酐能更早识别肾损伤[32]。

然而, 由于其易受全身炎症干扰且诊断效能常低于 NGAL、KIM-1 [32], 当前共识倾向于将 IL-18 作为多标志物联合检测体系的组成部分, 而非独立诊断工具。

6. 肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)

L-FABP 是一种分子量约为 14 kDa 的胞内蛋白, 在肾脏中特异性表达于近端肾小管上皮细胞, 其主要生理功能是结合并转运长链脂肪酸至线粒体或过氧化物酶体进行代谢[33]。近年研究发现, L-FABP 在肾损伤应激状态下表达上调, 通过减轻脂质过氧化损伤发挥肾保护作用, 并迅速释放入尿, 成为反映早期肾小管损伤的潜在生物标志物[34] [35]。

在 NICU 收治的脓毒症新生儿中, 发生 AKI 者入院时尿 L-FABP 水平显著高于非 AKI 患儿, 其预测 AKI 的 AUC 达 0.743, 提示其在早期识别中具有潜在价值[36]。一项纳入 88 例危重症新生儿的前瞻性研究进一步证实, 尿 L-FABP 水平随着 AKI 严重程度(依据 KDIGO 分期)的增加而升高[37]。当诊断截断值设定为 6.25 ng/mL 时, 其诊断 AKI 的敏感性为 81.6%, 特异性为 90.0%, AUC 为 0.807 [37]。值得注意的是, 该研究显示, 将尿 L-FABP 与 TIMP-2 联合使用, 可大幅提升诊断效能, 联合检测的敏感性高达 96%, 特异性达 98.9%, 凸显了多标志物联合策略的优势[37]。

尿 L-FABP 的床旁即时检测技术在极早产、危重新生儿群体中已证实具有临床可行性。研究表明, 此类患儿生后 72 小时内尿 L-FABP 异常升高发生率高达 83%, 且与更低胎龄、更低出生体重、肾毒性药物暴露史及更长有创机械通气时间等高危临床因素显著相关, 提示其可有效识别处于肾小管损伤高风险且临床病程更为复杂的极早产儿[38]。在新生儿心脏手术人群中, 体外循环后尿 L-FABP 水平在术后 2、6 及 24 小时均显著升高, 对心脏手术相关 AKI 的早期预测 AUC 分别为 0.89、0.75 及 0.87, 提示其具有良好的早期预测效能[39]。

然而, 尿 L-FABP 在不同研究中诊断截断值差异较大, 且现有证据多源自单中心小样本研究[40], 当前共识推荐将其作为多标志物联合策略的组成部分, 以实现对外危新生儿的早期精准识别[41]。

7. 金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2)与胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7)

TIMP-2·IGFBP7 是由分子量约为 24 kDa 的金属蛋白酶组织抑制剂-2 与分子量约为 29 kDa 的胰岛素样生长因子结合蛋白 7 组成的尿液生物标志物组合[42]。其检测结果以二者浓度的乘积([TIMP-2] ×

[IGFBP7])表示, 通过反映肾小管上皮细胞在应激状态下的 G1 期细胞周期停滞[43], 为 AKI 提供早期预警。

当肾脏遭受缺血、感染或肾毒性损伤等应激刺激时, 肾小管上皮细胞可上调表达 TIMP-2 与 IGFBP7, 二者通过激活 p53/p21/p27 信号通路介导细胞进入 G1 期停滞, 为细胞修复创造时机[44]。这一机制使其能够在血清肌酐升高之前, 作为肾小管细胞早期应激反应的敏感标志物。

临床研究进一步证实了该标志物在新生儿 AKI 识别与预后评估中的应用价值。一项纳入 237 例 NICU 患儿的研究显示, [TIMP-2] × [IGFBP7] 水平与 AKI 发生独立相关; 其对重度 AKI 的预测 AUC 约为 0.71, 在最佳截断值 $0.045 \text{ (ng/mL)}^2/1000$ 时, 敏感性为 88.9%, 特异性为 50.9% [43]。另一项包含 133 例患儿(含新生儿的)研究表明, 较高的[TIMP-2] × [IGFBP7]水平与 pRIFLE 分级中的“肾衰竭”阶段显著相关, 并能够预测 30 天及 3 个月死亡率(AUC 分别为 0.79~0.84)以及肾脏替代治疗需求[45]。在新生儿先天性心脏病术后人群中, 发生 AKI 的患儿其术后 24 小时尿液[TIMP-2]·[IGFBP7]水平显著高于非 AKI 组, 且其预测 AKI 的 AUC 可达 0.85, 显示出良好的鉴别能力[46]。

然而, 该标志物在新生儿中的诊断截断值尚未统一, 且特异性相对较低[40] [47], 未来需进一步验证其临床适用性并探索联合应用策略。

8. 生物标志物的选择策略

上述生物标志物虽各具优势, 但单一标志物在实际应用中均存在固有局限性: NGAL 与尿 CysC 对胎龄依赖性较强, 早产儿基线水平波动显著, 标准化应用困难[14] [21]; KIM-1 虽具有较高的肾脏特异性[4], 但在某些损伤类型中灵敏度不及其他标志物; IL-18 易受全身炎症干扰, 在脓毒症患儿中特异性显著下降[4] [31]; TIMP-2-IGFBP7 在新生儿中的诊断截断值尚未统一, 且特异性相对较低[40] [47]。因此, 基于不同临床场景选择最适标志物或采用多标志物联合策略, 是提升新生儿 AKI 早期诊断效能的关键。

在围产期窒息相关 AKI 中, 尿 NGAL、尿 IL-18 及血清 CysC 展现出良好的早期预测价值。一项纳入 41 例窒息新生儿的研究显示, AKI 组患儿生后第 1 天尿 NGAL 及尿 IL-18 水平均显著高于非 AKI 组, 且尿 NGAL 的升高可持续至第 4 天[48]。另一项纳入 110 例足月窒息新生儿的病例对照研究显示, 24 小时内血清 CysC 及尿 NGAL 水平随窒息严重程度递增, AKI 组均显著高于非 AKI 组; 血清 CysC 单独预测 AUC 为 0.67, 但与尿 NGAL 联合应用时可显著提升诊断效能[49]。

在脓毒症相关 AKI 中, 肾脏特异性较高的 KIM-1 及尿 NGAL 是较为可靠的早期标志物。一项纳入 50 例足月脓毒症新生儿(其中 39 例发生 AKI)的研究显示, 入院时尿 KIM-1 即显著升高, 至第 3 天进一步上升[50]。此外, 一项纳入 15 项研究的系统综述和 Meta 分析表明, 尿 NGAL 对脓血症相关 AKI 具有良好的诊断准确性[51]。

在心脏术后 AKI 中, 尿 NGAL、血清 CysC、尿 KIM-1、尿 L-FABP 及尿 IL-18 被证实可作为主要的早期预测指标[39]。尿 NGAL 于术后 2 小时升高, 尿 L-FABP 及 IL-18 于 6 小时升高, 尿 KIM-1 则在 12 小时后持续升高; 联合检测可进一步提高预测效能, 并与 AKI 严重程度及临床结局相关[39]。

9. 总结与展望

新生儿 AKI 的早期诊断对改善患儿预后至关重要。尽管 NGAL、CysC、KIM-1、IL-18、L-FABP 及 TIMP-2-IGFBP7 等新型生物标志物在研究中展现出较传统指标更优的早期预警能力, 但在新生儿这一特殊群体中的应用仍面临诸多挑战。由于胎龄、围产期因素、感染及药物暴露等混杂因素显著影响标志物的基线水平与诊断阈值, 加之目前尚缺乏标准化的检测方法和统一的参考值范围, 使得现有研究结果异质性较高, 且多源自单中心、小样本队列, 证据级别有限。

未来研究应致力于开展大规模、多中心、前瞻性队列研究, 以建立基于不同胎龄、日龄及临床情境的特异性参考区间和诊断阈值, 实现标志物的个体化解读。在此基础上, 应深入探索多标志物联合检测及动态监测的策略, 并构建整合临床风险因素的综合预测模型, 以期最大限度地提升 AKI 的诊断效能与风险分层能力。通过上述努力, 有望推动新型生物标志物从研究工具向临床决策支撑转化, 最终实现新生儿 AKI 的早期预警、精准诊断和有效干预, 切实改善患儿的近远期预后。

参考文献

- [1] Coleman, C., Tambay Perez, A., Selewski, D.T. and Steflink, H.J. (2022) Neonatal Acute Kidney Injury. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 842544. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.842544>
- [2] Selewski, D.T., Charlton, J.R., Jetton, J.G., Guillet, R., Mhanna, M.J., Askenazi, D.J., et al. (2015) Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*, **136**, e463-e473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
- [3] Chirico, V., Lacquaniti, A., Tripodi, F., Conti, G., Marseglia, L., Monardo, P., et al. (2024) Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 3446. <https://doi.org/10.3390/jcm13123446>
- [4] Evans, R.E., Peterson, J., Kim, J.J. and Mahaveer, A. (2023) How to Know When Little Kidneys Are in Trouble: A Review of Current Tools for Diagnosing AKI in Neonates. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1270200. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1270200>
- [5] Stanski, N.L., Oh, J. and Basu, R.K. (2025) The Promise of Biomarkers: Precision Medicine Will Pave a Roadmap for Pediatric Acute Kidney Injury Management in Critically Ill Children. *Intensive Care Medicine—Paediatric and Neonatal*, **3**, Article 35. <https://doi.org/10.1007/s44253-025-00086-1>
- [6] Ostermann, M., Legrand, M., Meersch, M., Srisawat, N., Zarbock, A. and Kellum, J.A. (2024) Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Annals of Intensive Care*, **14**, Article 145. <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01360-9>
- [7] Romejko, K., Markowska, M. and Niemczyk, S. (2023) The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10470. <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>
- [8] Marakala, V. (2022) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Kidney Injury—A Systematic Review. *Clinica Chimica Acta*, **536**, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
- [9] Kuo, J., Akison, L.K., Chatfield, M.D., Trnka, P. and Moritz, K.M. (2022) Serum and Urinary Biomarkers to Predict Acute Kidney Injury in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. *Journal of Nephrology*, **35**, 2001-2014. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01307-y>
- [10] Askenazi, D.J., Koralkar, R., Patil, N., Halloran, B., Ambalavanan, N. and Griffin, R. (2016) Acute Kidney Injury Urine Biomarkers in Very Low-Birth-Weight Infants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1527-1535. <https://doi.org/10.2215/cjn.13381215>
- [11] Naunova-Timovska, S., Cekovska, S., Sahpazova, E. and Tasić, V. (2020) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Newborns. *Acta Clinica Croatica*, **59**, 55-62. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.01.07>
- [12] Bellos, I., Fitrou, G., Daskalakis, G., Perrea, D.N. and Pergialiotis, V. (2018) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Acute Kidney Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Pediatrics*, **177**, 1425-1434. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3221-z>
- [13] Stoops, C., Gavigan, H., Krallman, K., Anderson, N., Griffin, R., Slagle, C., et al. (2023) The Utility of Urinary NGAL as an Alternative for Serum Creatinine to Detect Acute Kidney Injury in Infants Exposed to Nephrotoxic Medications in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology*, **121**, 203-212. <https://doi.org/10.1159/000535322>
- [14] De Mul, A., Parvex, P. and Wilhelm-Bals, A. (2022) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Distribution in Preterm Newborns without Acute Kidney Injury as Defined by a Reference Method. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 4956-4960. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1873939>
- [15] Grasselli, C. (2022) Detection of Urinary Cystatin-C in IUGR Neonates by Immunoblot SDS-PAGE. *Pediatrics & Neonatology*, **63**, 599-604. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.04.012>
- [16] Skidmore, M., Spencer, S., Desborough, R., Kent, D. and Bhandari, S. (2024) Cystatin C as a Marker of Kidney Function in Children. *Biomolecules*, **14**, Article 938. <https://doi.org/10.3390/biom14080938>
- [17] Yang, H., Lin, C., Zhuang, C., Chen, J., Jia, Y., Shi, H., et al. (2022) Serum Cystatin C as a Predictor of Acute Kidney Injury in Neonates: A Meta-Analysis. *Jornal de Pediatria*, **98**, 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.08.005>
- [18] Xu, X., Nie, S., Xu, H., Liu, B., Weng, J., Chen, C., et al. (2023) Detecting Neonatal AKI by Serum Cystatin C. *Journal*

- of the American Society of Nephrology, **34**, 1253-1263. <https://doi.org/10.1681/asn.000000000000125>
- [19] Sweetman, D.U. (2017) Neonatal Acute Kidney Injury—Severity and Recovery Prediction and the Role of Serum and Urinary Biomarkers. *Early Human Development*, **105**, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.006>
- [20] Filler, G. and Ferris, M.E.D.D. (2021) Discrepant Changes of Urinary Cystatin C and Other Urinary Biomarkers in Preterm Neonates. *Jornal de Pediatria*, **97**, 473-475. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.02.002>
- [21] Li, Y., Fu, C., Zhou, X., Xiao, Z., Zhu, X., Jin, M., et al. (2012) Urine Interleukin-18 and Cystatin-C as Biomarkers of Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates. *Pediatric Nephrology*, **27**, 851-860. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2072-x>
- [22] Barbati, A., Aisa, M.C., Cappuccini, B., Zamarrá, M., Gerli, S. and Di Renzo, G.C. (2020) Urinary Cystatin-C, a Marker to Assess and Monitor Neonatal Kidney Maturation and Function: Validation in Twins. *Pediatric Research*, **89**, 932-939. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0965-8>
- [23] Yin, C. and Wang, N. (2016) Kidney Injury Molecule-1 in Kidney Disease. *Renal Failure*, **38**, 1567-1573. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2016.1193816>
- [24] Zhang, P.L. and Liu, M. (2025) From Acute Tubular Injury to Tubular Repair and Chronic Kidney Diseases—KIM-1 as a Promising Biomarker for Predicting Renal Tubular Pathology. *Current Research in Physiology*, **8**, Article 100152. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2025.100152>
- [25] Sabbiseti, V.S., Waikar, S.S., Antoine, D.J., Smiles, A., Wang, C., Ravisankar, A., et al. (2014) Blood Kidney Injury Molecule-1 Is a Biomarker of Acute and Chronic Kidney Injury and Predicts Progression to ESRD in Type I Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 2177-2186. <https://doi.org/10.1681/asn.2013070758>
- [26] Unal, E.T., Ozer, E.A., Kahramaner, Z., Erdemir, A., Cosar, H. and Sutcuoglu, S. (2020) Value of Urinary Kidney Injury Molecule-1 Levels in Predicting Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article 300060520977442. <https://doi.org/10.1177/0300060520977442>
- [27] Rumpel, J., Spray, B.J., Chock, V.Y., Kirkley, M.J., Slagle, C.L., Frymoyer, A., et al. (2022) Urine Biomarkers for the Assessment of Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Therapeutic Hypothermia. *The Journal of Pediatrics*, **241**, 133-140.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.090>
- [28] Todo Bom Costa, S., Mendes Graça, A. and Costa Reis, P. (2025) Neonatal Acute Kidney Injury: Where Are We Now? *Pediatric Nephrology*. Online Ahead of Print. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06978-w>
- [29] Hirooka, Y. and Nozaki, Y. (2021) Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 639103. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639103>
- [30] Bennett, M.R., Nehus, E., Haffner, C., Ma, Q. and Devarajan, P. (2014) Pediatric Reference Ranges for Acute Kidney Injury Biomarkers. *Pediatric Nephrology*, **30**, 677-685. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2989-y>
- [31] Lin, X., Yuan, J., Zhao, Y. and Zha, Y. (2015) Urine Interleukin-18 in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nephrology*, **28**, 7-16. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0113-9>
- [32] Frargy, M.S.E. and Soliman, N.A. (2016) Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Interleukin-18 as Early Predictors of Kidney Injury in Neonates. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, **7**, 1-4. <https://doi.org/10.4172/2155-9929.1000308>
- [33] Wilnes, B., Castello-Branco, B., Branco, B.C., Sanglard, A., Vaz de Castro, P.A.S. and Simões-e-Silva, A.C. (2024) Urinary L-FABP as an Early Biomarker for Pediatric Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 4912. <https://doi.org/10.3390/ijms25094912>
- [34] Yang, H., Chen, Y., He, J., Li, Y. and Feng, Y. (2025) Advances in the Diagnosis of Early Biomarkers for Acute Kidney Injury: A Literature Review. *BMC Nephrology*, **26**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04040-3>
- [35] Yasuda, R., Suzuki, K., Okada, H., Ishihara, T., Minamiyama, T., Kamidani, R., et al. (2024) Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Levels May Be Associated with the Occurrence of Acute Kidney Injury Induced by Trauma. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1346183. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1346183>
- [36] Elnady, H.G., Abdalmonem, N., Abu Shady, M.M., Hassanain, A.I., Ibraheim, R.A.M. and Abdel Raouf, H. (2014) Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein for Early Detection of Acute Kidney Injury in Neonatal Sepsis. *Medical Research Journal*, **13**, 21-26. <https://doi.org/10.1097/01.mjx.0000446938.48277.e6>
- [37] Afifi, W., El-Bakry, M., Elaskary, R. and Osman, M. (2025) The Effectiveness of Urinary TIMP-2 and L-FABP in Predicting Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates. *Benha Medical Journal*, **42**, 730-739.
- [38] Puspitasari, H.A., Hidayati, E.L., Palupi-Baroto, R., Mardiasmo, D.R. and Roeslani, R.D. (2022) Point-of-Care (POC) Urinary L-Type Fatty Acid-Binding Protein (U-Lfabp) Use in Critically Ill, Very Preterm Neonates. *International Journal of Nephrology*, **2022**, Article ID: 4684674. <https://doi.org/10.1155/2022/4684674>
- [39] Shi, S., Fan, J. and Shu, Q. (2020) Early Prediction of Acute Kidney Injury in Neonates with Cardiac Surgery. *World*

- Journal of Pediatric Surgery*, **3**, e000107. <https://doi.org/10.1136/wjps-2019-000107>
- [40] Meena, J., Thomas, C.C., Kumar, J., Mathew, G. and Bagga, A. (2023) Biomarkers for Prediction of Acute Kidney Injury in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *Pediatric Nephrology*, **38**, 3241-3251. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05891-4>
- [41] Chiang, T., Yo, C., Lee, G.H., Mathew, A., Sugaya, T., Li, W., *et al.* (2021) Accuracy of Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Predicting Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, **7**, 421-436. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab092>
- [42] Fan, W., Ankawi, G., Zhang, J., Digvijay, K., Giavarina, D., Yin, Y., *et al.* (2019) Current Understanding and Future Directions in the Application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI Clinical Practice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **57**, 567-576. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776>
- [43] Westhoff, J.H., Tönshoff, B., Waldherr, S., Pöschl, J., Teufel, U., Westhoff, T.H., *et al.* (2015) Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2) • Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) Predicts Adverse Outcome in Pediatric Acute Kidney Injury. *PLOS ONE*, **10**, e0143628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143628>
- [44] Kashani, K., Al-Khafaji, A., Ardiles, T., Artigas, A., Bagshaw, S.M., Bell, M., *et al.* (2013) Discovery and Validation of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Human Acute Kidney Injury. *Critical Care*, **17**, R25. <https://doi.org/10.1186/cc12503>
- [45] Chen, J., Sun, Y., Wang, S., Dai, X., Huang, H., Bai, Z., *et al.* (2020) The Effectiveness of Urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in Predicting Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates. *Pediatric Research*, **87**, 1052-1059. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0698-8>
- [46] Delrue, C. and Speeckaert, M.M. (2024) Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a Prognostic Biomarker in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Diagnostics*, **14**, Article 1350. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131350>
- [47] Almulhim, M.Y. (2025) Correction: The Efficacy of Novel Biomarkers for the Early Detection and Management of Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **20**, e0330280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330280>
- [48] Oncel, M.Y., Canpolat, F.E., Arayici, S., Alyamac Dizdar, E., Uras, N. and Oguz, S.S. (2016) Urinary Markers of Acute Kidney Injury in Newborns with Perinatal Asphyxia. *Renal Failure*, **38**, 882-888. <https://doi.org/10.3109/0886022x.2016.1165070>
- [49] Zhang, Y., Zhang, B., Wang, D., Shi, W. and Zheng, A. (2019) Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. *Medical Principles and Practice*, **29**, 285-291. <https://doi.org/10.1159/000503555>
- [50] ElSadek, A.E., El Gafar, E.A., Behiry, E.G., Nazem, S.A. and Abdel Haie, O.M. (2020) Kidney Injury Molecule-1/Creatinine as a Urinary Biomarker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates. *Journal of Pediatric Urology*, **16**, 688.e1-688.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.06.030>
- [51] Zhang, A., Cai, Y., Wang, P., Qu, J., Luo, Z., Chen, X., *et al.* (2016) Diagnosis and Prognosis of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **20**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1212-x>