

充分认识儿童膀胱输尿管反流治疗的复杂性



全文二维码

谢华 陈方

上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院泌尿外科, 上海 200062

通信作者: 陈方, Email: doctorchenfang@126.com

【摘要】 迄今为止, 儿童膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 的治疗仍然是小儿泌尿外科领域最具争议且复杂的问题之一, 其治疗策略及手术指征应基于年龄、性别、VUR 分级、病因、膀胱功能、遗传、尿路感染、肾脏状况等风险因素, 建议将患儿分为不同风险水平, 并根据患儿个体差异和风险因素选择最佳治疗方案, 采取相应治疗策略, 从而切实提高治疗效果。

【关键词】 膀胱输尿管反流, 治疗; 风险评估; 临床决策; 儿童

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会项目 (201840136); 转化医学国家重大科技基础设施 (上海开放课题) (TMSK-2020-104)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304050-002

Fully understanding the complexity of managing vesicoureteral reflux in children

*Xie Hua, Chen Fang**Department of Urology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China**Corresponding author: Chen Fang, Email: doctorchenfang@126.com*

【Abstract】 Proper management of vesicoureteral reflux (VUR) has remained one of the most controversial and complex issues in pediatric urology. Selecting management strategies and surgical indications of VUR should be based upon age, gender, grading, etiology, bladder function, heredity, urinary tract infection and renal status. And VUR patients should be stratified into different risk levels. And according to individual differences and risk factors, optimal treatments are devised to effectively improve the patient outcomes.

【Key words】 Vesico-Ureteral Reflux, Therapy; Risk Evaluation; Clinical Decision; Child

Fund program: Shanghai Municipal Health Commission (201840136); National Facility for Translational Medicine (Shanghai) (TMSK-2020-104)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304050-002

膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 是指尿液自膀胱逆流至上尿路, 可导致尿路感染、生长发育延缓、肾功能损害、高血压甚至肾功能衰竭等^[1], 主要分为原发性和继发性两大类。其发生既有结构因素, 也有发育因素; 既可能是孤立的膀胱和输尿管连接部异常引起, 也可能是下尿路解剖异常或功能性梗阻造成; 既可能长期无症状, 也可致尿路感染迁延。其治疗是小儿泌尿外科领域最具争议且最复杂的问题之一, 治疗及手术指征常令医师左右为难^[2]。临床应充分了解和把握 VUR 治疗的复杂性。

一、病因诊断是 VUR 治疗的基础

VUR 只是一种临床表现, 任何导致膀胱输尿管

连接部结构和功能异常的因素都可引起 VUR。详细询问病史, 完整的体格检查及规范的临床辅助检查是明确 VUR 病因的基础。生长发育和抗反流手术可以解决原发性 VUR 的问题。但先天性下尿路梗阻如后尿道瓣膜、神经源性膀胱等造成的膀胱功能失代偿也可以导致膀胱输尿管连接部结构破坏, 从而引起继发性 VUR, 继发性 VUR 不可能随生长发育而自愈, 如不首先解决原发病因, 仅采取抗反流手术, 术后仍然会出现 VUR 复发。

二、VUR 分级是原发性 VUR 治疗的依据

目前对于 VUR 严重程度的评估主要依据 1985 年国际反流研究组应用排尿性膀胱尿道造影 (voiding cystourethrogram, VCUG) 进行分级的标准^[3]。

原发性 VUR 的自然消退与其初始分级密切相关,年龄 5 岁以下儿童原发性 VUR 中,Ⅰ级的自然消退率为 82%,Ⅱ级为 80%,Ⅲ级为 46%,Ⅳ级为 30%,Ⅴ级为 13%。反流级别高者,自然消退所需时间更长^[4]。另外,VUR 的分级和临床表现并不完全一致,与所引起的风险也并不完全对应。

三、原发性 VUR 的自然消退特性不是绝对的

原发性 VUR 有随年龄增长而自然消退的特性,主要是因为随着年龄增长,患儿膀胱壁内段输尿管长度增加,输尿管抗反流能力改善,膀胱压力日趋稳定、顺应性提高^[5]。VUR 的自然消退周期为 5 年,在 McLorie 等^[6]的研究中,约 92% 的Ⅲ级 VUR 消退发生在出生后 4 年内。但 VUR 自然消退的发生并不是绝对的,而是与患儿初诊年龄、性别、分级、临床表现和解剖结构等有一定关系^[7]。新生儿和婴幼儿的 VUR 自然消退比例最高;越是年长儿童,VUR 越不可能自然消退。有研究显示,双侧高级别 VUR、肾皮质异常以及膀胱功能障碍和发热性尿路感染的存在,往往预示着 VUR 自然消退的可能性小^[8-10]。

四、膀胱功能评估在 VUR 治疗决策中的作用

原发性 VUR 自然消退的前提是膀胱输尿管连接部功能正常,且膀胱低压、顺应性高,而排尿期膀胱内压力及生长发育过程中尿动力学特性改变在 VUR 的临床转归过程中起到了重要作用。Chandra 等^[11]研究发现,男性和女性 VUR 婴儿中存在逼尿肌不稳定和高排尿压现象,一般情况下,婴儿平均排尿压约为 80 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa),而 VUR 婴儿的平均排尿压可高达 160 cmH₂O。Sillén 等^[12]报道大多数男性 VUR 婴儿存在逼尿肌不稳定,部分患儿超声检查提示膀胱壁增厚,但随着年龄增长,膀胱容量增加,2 岁儿童排尿压下降至平均 70 cmH₂O,逼尿肌变得稳定,膀胱顺应性提高。这也解释了 VUR 随年龄增长自然消退的现象。有研究表明,肠膀胱功能障碍 (bladder-bowel dysfunction, BBD) 或称为下尿路功能障碍综合征 (dysfunction lower urinary syndrome) 在 VUR 中扮演了重要角色^[13-14]。BBD 的临床表现包括便秘、不稳定膀胱、尿急、排尿不尽等^[13]。一项前瞻性研究发现,82 例Ⅲ级或更高级别原发性 VUR 在随访至少 2 年后,膀胱功能正常者中约 94% 的 VUR 自然消退,而在膀胱功能正常、肾脏异常者中自然消退率约为 37%,膀胱功能异常者中无一例自然消退。由此可见,膀胱功能正常与否可预测 VUR 的自然消退,膀

胱功能异常可能是 VUR 持续存在的原因^[15]。

五、预防和控制尿路感染、保护肾功能是关键

VUR 的治疗并不是简单依据 VUR 分级行抗生素预防尿路感染的保守治疗,或重建膀胱黏膜下输尿管长度的抗反流手术治疗,而是以预防和控制尿路感染、防止肾瘢痕形成、保护肾功能为核心,围绕其风险因素 (包括年龄、性别、VUR 分级、病因、膀胱功能、遗传、尿路感染、肾脏状况等) 进行综合评估,通过判断罹患尿路感染和肾瘢痕形成的潜在风险来确定治疗方案和治疗时机^[16]。

六、基于风险评估的 VUR 治疗策略

(一) 低/中风险 VUR 的治疗策略

低/中风险 VUR 是指: ①无症状或经规范保守治疗后无反复发作或顽固性尿路感染发生; ②无肾瘢痕或新的肾瘢痕形成; ③ <5 岁的原发性 VUR。低/中风险 VUR 首选随访观察及综合性个体化保守治疗,即以风险评估为基础,使用针对性持续预防性抗生素 (continuous antibiotic prophylaxis, CAP)、包皮环切 (男性)、BBD 管理 (伴发 BBD)。尤其是膀胱不够大,无法建立足够的黏膜下隧道的原发性 VUR,应尽量避免行输尿管再植术。CAP 可降低各级 VUR,尤其伴有发热性尿路感染和 BBD 的患儿尿路感染复发风险^[17]。但也有研究发现,对于正接受 CAP 治疗的 VUR 患儿,如果初次诊断尿路感染时年龄小 (≤12 个月)、双侧 VUR 或伴发 BBD,则更易发生突破性尿路感染^[18]。CAP 长期应用带来的细菌耐药性增加以及药物相关副作用也越来越受到关注^[19]。包皮环切可有效减少尿路感染 (尤其发热性尿路感染) 的发生和肾瘢痕形成^[20];包皮环切联合 CAP 治疗可最大程度减少发热性尿路感染复发^[21]。

(二) 高风险 VUR 的治疗策略

高风险 VUR 包括: ①经规范保守治疗无效的反复发作或顽固性尿路感染; ②有新的肾瘢痕形成; ③ 5 岁以上原发性 VUR 持续存在。出现以上一种或几种情况需考虑抗反流手术治疗。继发性 VUR 需在原发疾病控制后膀胱压力低、膀胱顺应性好时考虑抗反流手术。

(三) BBD 的管理

在 VUR 的治疗中,无论风险高低,BBD 管理都应引起重视。原发性 VUR 中 BBD 的发生率可达 43%^[22]。合并 BBD 的 VUR 患儿更易发生尿路感染,自然消退率更低,术后更容易复发。2017 年 Bandari 等^[23]研究发现,BBD 可增加尿路感染复发的风险,并降低 VUR 自然消退的可能性。对于大多

数出现尿路感染的 VUR, 直接针对尿路感染和 BBD 治疗, 可能更有效。目前 BBD 的个体化治疗包括行为训练、排尿训练和便秘治疗、生物反馈治疗、抗胆碱能药物、 α 受体阻滞剂等, 通过上述行为训练和便秘治疗, 可使约 50% 的 BBD 得到改善^[24]。

总之, 儿童 VUR 的治疗应以风险评估为基础, 根据患儿个体差异和风险因素选择最佳治疗方案。但由于 VUR 的复杂性, 风险评估的准确性和有效性仍有待进一步研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mattoo TK, Mohammad D. Primary vesicoureteral reflux and renal scarring[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2022, 69(6): 1115-1129. DOI: 10.1016/j.pcl.2022.07.007.
- [2] Garin EH. Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(9): 1513-1519. DOI: 10.1007/s00467-018-4045-9.
- [3] Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children[J]. *Pediatr Radiol*, 1985, 15(2): 105-109. DOI: 10.1007/BF02388714.
- [4] Estrada CR Jr, Passerotti CC, Graham DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children[J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1535-1541. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.053.
- [5] Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children[J]. *Lancet*, 2004, 364(9446): 1720-1722. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17359-5.
- [6] McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, et al. High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy[J]. *J Urol*, 1990, 144(2 Pt 2): 537-540. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39516-2.
- [7] Sarhan O, El Helaly A, Al Otay A, et al. Critical analysis of the outcome of primary unilateral vesicoureteral reflux in a medium volume center[J]. *Afr J Urol*, 2020, 26(1): 49. DOI: 10.1186/s12301-020-00058-1.
- [8] Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, et al. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux[J]. *J Urol*, 2007, 178(4 Pt 2): 1684-1688. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.161.
- [9] Sjöström S, Sillén U, Jodal U, et al. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses[J]. *J Urol*, 2010, 183(3): 1177-1184. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.055.
- [10] Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, et al. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children[J]. *J Urol*, 2006, 176(3): 1152-1157. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.053.
- [11] Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux[J]. *J Pediatr*, 2000, 136(6): 754-759.
- [12] Sillén U, Hellström AL, Holmdahl G, et al. The voiding pattern in infants with dilating reflux[J]. *BJU Int*, 1999, 83(1): 83-87.
- [13] Elder JS, Diaz M. Vesicoureteral reflux-the role of bladder and bowel dysfunction[J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(11): 640-648. DOI: 10.1038/nrurol.2013.221.
- [14] Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: an update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem[J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(1/2Suppl): S64-S72. DOI: 10.5489/cuaj.4411.
- [15] Ural Z, Ulman I, Avanoglu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children[J]. *J Urol*, 2008, 179(4): 1564-1567. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.095.
- [16] Hajiye P, Burgu B. Contemporary management of vesicoureteral reflux[J]. *Eur Urol Focus*, 2017, 3(2/3): 181-188. DOI: 10.1016/j.euf.2017.08.012.
- [17] Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2367-2376. DOI: 10.1056/NEJMoa1401811.
- [18] Su DQ, Shen Q, Zhai YH, et al. Risk factors for breakthrough urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux receiving continuous antibiotic prophylaxis[J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(1): 1-9. DOI: 10.21037/tp-21-398.
- [19] Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4(4): CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub4.
- [20] Wahyudi I, Raharja PAR, Situmorang GR, et al. Circumcision reduces urinary tract infection in children with antenatal hydronephrosis: systematic review and meta-analysis[J]. *J Pediatr Urol*, 2023, 19(1): 66-74. DOI: 10.1016/j.jpuro.2022.10.029.
- [21] 王慧, 谢华, 康郁林, 等. 包皮环切术与持续抗生素预防治疗对于降低男童原发性膀胱输尿管反流发热性尿路感染复发率的效果研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(11): 1057-1061. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202207053-011.
- [22] Wang H, Xie H, Kang YL, et al. Efficacy of circumcision or continuous antibiotic prophylaxis on lowering the recurrence rate of febrile urinary tract infection in boys with primary vesicoureteral reflux[J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21(11): 1057-1061. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202207053-011.
- [22] Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children[J]. *J Urol*, 1998, 160(3 Part 2): 1019-1022. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62686-7.
- [23] Bandari J, Docimo SG. Vesicoureteral reflux is a phenotype, not a disease: a population-centered approach to pediatric urinary tract infection[J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(4): 378-382. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.03.037.
- [24] dos Santos J, Varghese A, Williams K, et al. Recommendations for the management of bladder bowel dysfunction in children[J]. *Pediatr Ther*, 2014, 4(1): 1000191. DOI: 10.4172/2161-0665.1000191.

(收稿日期: 2023-04-19)

本文引用格式: 谢华, 陈方. 充分认识儿童膀胱输尿管反流治疗的复杂性[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(10): 908-910. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304050-002.

Citing this article as: Xie H, Chen F. Fully understanding the complexity of managing vesicoureteral reflux in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(10): 908-910. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304050-002.