

·专题·原发性膀胱输尿管反流·

原发性膀胱输尿管反流在2月龄以下婴儿发热性尿路感染人群中的临床特点

姜大朋 王 琪 史政洲 孙 杰

【摘要】 目的 对原发性膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)在2月龄以下婴儿发热性泌尿道感染(urinary tract infection, UTI)人群中的发病特点进行分析,进一步探讨对于这部分患儿行排尿性膀胱尿道造影(voiding cystourethrography, VCUG)检查的必要性。**方法** 回顾性收集2013年12月至2018年12月由上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心收治的2月龄以下发热性UTI患儿的临床资料。总结病例的临床特点,为其临床诊治提供理论基础。**结果** 本研究共纳入2月龄以下的发热性UTI患儿72例。UTI最常见的致病菌是大肠埃希氏菌。有28(38.9%)例患儿泌尿系统超声提示异常,但仅3例表现为输尿管扩张。最常见的超声异常为轻中度肾积水。共有38例患儿接受了VCUG的检查,有10例确诊为原发性VUR。大肠埃希氏菌、屎肠球菌及肺炎克雷伯菌感染的患儿中VUR的检出率分别为5.6%、37%及42.9%,大肠埃希氏菌与非大肠埃希氏菌感染致UTI病例中VUR的检出率差异有统计学意义($P=0.03$)。单次UTI和多次UTI发作患儿中VCUG检出VUR率分别为14.3%及29.0%,差别无统计学意义($P=0.650$)。**结论** 2月龄以下的发热性UTI患儿中VCUG检查的阳性率较低,在初次UTI发作日龄偏小(<1个月)的患儿及超声提示严重泌尿系统异常的病例中行VCUG检查的临床意义较大。对于非大肠埃希氏菌引起的2月龄以下婴儿发热性UTI,在选择是否行VCUG检查时应更加积极。

【关键词】 膀胱输尿管反流;发热;感染;流行病学研究特征;婴儿

【中图分类号】 R726.9 R693 R695

Pathogenic characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants aged under 2 months with febrile urinary tract infection. Jiang Dapeng, Wang Qi, Shi Zhengzhou, Sun Jie. Department of Pediatric Urological Surgery, Affiliated Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China. Corresponding author: Sun Jie, Email: sunjie@scmc.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the pathogenic characteristics of primary vesicoureteral reflux (VUR) in febrile urinary tract infection (UTI) infants aged under 2 months and evaluate the necessity of voiding cystourethrography (VCUG). **Methods** Children aged under 2 months with febrile UTI between December 2013 to December 2018 were reviewed. The clinical data were collected and the clinical characteristics summarized for providing theoretical rationales for clinical diagnosis and treatment of VUR. **Results** A total of 72 infants (<2 months) with febrile UTI fulfilling the inclusion criteria were collected. *Escherichia coli* was the most common organism. Ultrasound hinted at abnormal urinary system in 28 (38.9%) cases and there were 3 cases of ureteral dilatation. Mild to moderate hydronephrosis was the most common ultrasonographic manifestation. A total of 38 children received VCUG and there were 10 cases of primary VUR. The detection rate of VUR in children infected with *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* and *Klebsiella pneumoniae* was 5.6%, 37% and 42.9%, respectively. There was a significant difference between the detection rate of VUR in UTI cases infected with *Escherichia coli* and non-*Escherichia coli* ($P=0.03$). There was no significant difference ($P=0.650$). **Conclusion** Infants (<2 months) with febrile UTI are less likely to have an abnormal VCUG. The

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.005

基金项目:上海市自然科学基金(编号:19ZR1432800)

作者单位:上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心小儿泌尿外科(上海市,200127)

通信作者:孙杰, Email: sunjie@scmc.com.cn

clinical significance of VCUG is great in infants with ultrasonic evidence of severe renal abnormalities and neonates aged <1 month during the first UTI attack. Febrile UTI in infants aged under 2 months caused by non-Escherichia coli should be more active in choosing whether VCUG should be performed or not.

【Key words】 Vesico-Ureteral Reflux; Fever; Infection; Epidemiologic Study Characteristics; Infant

尿路感染(urinary tract infection, UTI)是婴幼儿时期常见的感染性疾病之一,男童及女童 UTI 的发病率分别为 1.6% 和 7.8%^[1]。婴幼儿期 UTI 通常被认为与泌尿系统发育畸形有关,尤其是膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)^[2]。有研究报道,儿童期首次发作 UTI 的患儿中有 25%~40% 被确诊为 VUR,新生儿期 UTI 人群中 VUR 的发生率甚至高达 30%~50%^[3]。排尿性膀胱尿道造影(voiding cystourethrography, VCUG)是诊断 VUR 的首选方法。尽管其应用广泛且操作简单,但该操作的辐射负荷及侵入性是不容忽视的^[4]。2016 年美国儿科学会提出:在 2~24 个月的发热性 UTI 婴幼儿中,只有超声提示泌尿系统结构严重异常的患儿才需行 VCUG 检查^[5]。虽然亦有新生儿领域研究人员提出:UTI 患儿应常规进行泌尿系统超声检查,但不提倡 VCUG 作为常规使用的 VUR 筛查方案^[6]。但对于 2 个月以内的婴幼儿 UTI 的诊治流程尚未取得一致意见,从而导致 VUR 病例在这部分儿童中的发病情况及其临床特点讨论较少,且缺乏临床数据支持。

有研究指出:泌尿系统超声对于筛查小婴幼儿 UTI 病例中的 VUR 患儿敏感性不高^[7]。亦有研究发现:UTI 儿童超声检查常常发现有肾盂扩张,但其与 VUR 的关联性不高,而且 VUR 患儿在新生儿期的影像学检查有相当一部分病例并无阳性发现^[8]。根据既往文献,关于 2 月龄以下婴儿发热性 UTI 病例中 VUR 发病的临床特点讨论较少,临床医生缺乏相关认识,各医疗中心对该类患儿的诊治多依靠个人经验和体会,缺乏统一规范的流程。鉴于此,本研究回顾性分析了上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 2013 年 12 月至 2018 年 12 月收治的 2 月龄以下发热性 UTI 患儿的病例资料,探讨 VUR 在这一群体中的发病情况及其临床与影像学特点,现报告如下。

材料与方法

一、临床资料

收集 2013 年 12 月至 2018 年 12 月上海交通大

学医学院附属上海儿童医学中心收治的发热性 UTI 患儿作为研究对象,其纳入标准:年龄在 2 月龄以下;UTI 发作期体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$;尿细菌培养结果证据明确;临床、实验室及影像学资料完整者。排除标准:影像学检查提示重复集合系统、输尿管异位开口、输尿管膨出、马蹄肾、神经源性膀胱及后尿道瓣膜等继发输尿管反流者;包皮环切以外的泌尿道手术病史者。收集所有患儿临床特征,如月龄、性别、UTI 次数、既往病史、影像学检查结果、血液及尿液检测结果及治疗结局等。所有数据由经过培训的临床研究人员收集。

所有患儿接受了泌尿系统超声检查,其中部分患儿表现为复发性发热性 UTI 的患儿或超声检查提示输尿管扩张者接受了 VCUG 检查。

二、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行整理与分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用百分比描述,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

本研究共纳入符合标准且资料完整的发热性 UTI 患儿 72 例,其中早产儿 6 例,占 8.3%;男童 47 例,占 65.3%。41 例患儿为首次 UTI 发作,2 次以上 UTI 发作者 31 例;合并有其他系统器官畸形者 11 例,占 15.28%;男童病例中无包皮环切者。超声及 VCUG 检查的结果见图 1。本组 72 例患儿均接受泌尿系统超声检查,其中超声结果异常者 28 例(38.9%),超声结果未见异常者 44 例(61.1%)。28 例泌尿系统超声异常的病例中产前发现异常者 8 例(28.6%)。28 例超声表现异常者中 23 例(82.1%)为轻中度肾积水及肾盂扩张,仅 3 例(10.7%)表现为输尿管扩张。38 例患儿(28 例超声结果异常者与 10 例超声结果未见异常者)接受了 VCUG 检查,共发现 10 例原发性 VUR 患儿(6 例超声结果异常者和 4 例超声结果未见异常者。10 例原发性 VUR

患儿中,其中反流V级者2例,Ⅱ~Ⅲ级返流反流者8例。7例复发性UTI病例不合并超声异常者中仅有1例提示为VUR;超声提示泌尿系统异常而表现为单次UTI的病例中VUR病例仅有2例,其中还包括1例重复输尿管伴返流反流。本组病例中2例V级VUR患儿因正规抗生素预防基础上仍有难治性UTI发作及肾脏新发瘢痕行输尿管再植,其他患儿经连续抗生素预防治疗UTI得以控制。本组中有1例患儿因2个月内仅有1次UTI发作且超声检查未发现异常,未行VCUG检查,后期10个月时UTI再次发作经VCUG证实为VUR(本例不包含在本组31例2次发热性UTI患者中)。本组共诊断VUR病例10例,见表1。不同日龄UTI患儿中VUR检出的例数见图2。

二、病原学特点、影像学特征及治疗结局

本组患儿UTI中最常见的致病菌为大肠埃希菌,其次为屎肠球菌及肺炎克雷伯菌,27.8%(20/72)的病例为混合细菌感染。大肠埃希菌、屎肠球菌及肺炎克雷伯菌感染的患儿中VUR的检出率分别为5.6%、37%和42.9%,大肠埃希菌与非大肠埃希菌感染致UTI病例中VUR的检出率差异有统计学意义($P=0.03$)。10例VUR病例中表现为2次以上发热性UTI者占60%。单次UTI和多次UTI发作患儿中行VCUG检查发现VUR的比例

分别为14.3%和29.0%,差别无统计学意义($P=0.650$),见表2。

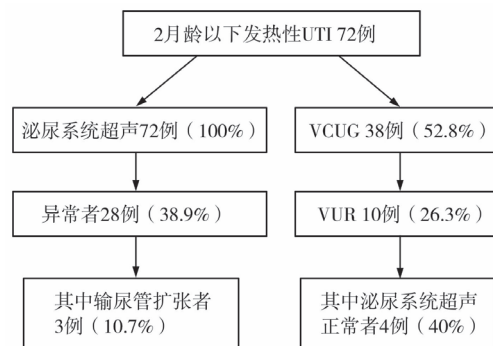


图1 发热性UTI患儿超声及VCUG检查结果

Fig.1 Examination results of ultrasound and VCUG in fUTI

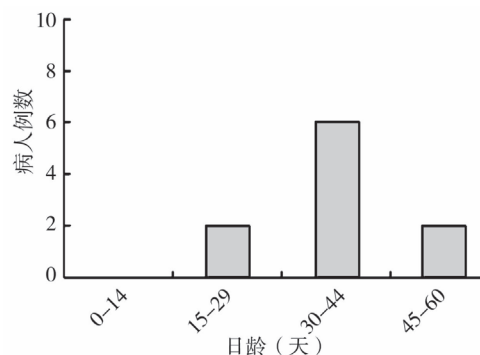


图2 不同日龄UTI患儿中检出VUR的例数

Fig.2 Number of VUR in children with UTI at different day ages

表1 VUR病例的临床特点

Table 1 Clinical characteristics of VUR cases

组别	性别[n(%)]		首次UTI年龄 [($\bar{x} \pm s$), d]	出生体重 [($\bar{x} \pm s$), g]	UTI发作2次以上者 [n(%)]	超声提示输尿管扩张者 [n(%)]
	男	女				
VUR	7(28.0)	3(23.1)	26.4 ± 4	3 021 ± 437	6 (60.0)	2 (20.0)
非VUR	18(72.0)	10(76.9)	34.2 ± 3.6	3 094 ± 411	8 (28.6)	1 (3.6)
χ^2/t 值	-	-	1.436	0.474	3.128	2.735
P值	-	-	<0.001	0.467	0.077	0.098

表2 不同致病菌及不同发热次数UTI病例中VUR检出率的比较[n(%)]

Table 2 Comparison of VUR detection rates in UTI cases with different pathogenic bacteria and fever frequency[n(%)]

分组	例数	VCUG例数	检出VUR	未检出VUR	χ^2 值	P值
单次UTI	41	7	1(14.3)	6(85.7)	-	0.650
多次UTI	31	31	9(29.0)	22(71.0)	-	0.030
大肠埃希菌	23	18	1(5.6)	17(94.4)	-	0.030
非大肠埃希菌	29	15	6(40.0)	9(60.0)	-	0.030

讨论

由于泌尿系统局部防御机制不成熟及新生儿期泌尿系统周围细菌容易定植使得小婴幼儿更容

易患上UTI。婴幼儿UTI的发生与泌尿系统结构异常有明显的关系,其导致的肾实质瘢痕及终末期肾病引起了大家的关注^[9]。美国儿科学会发布了儿童UTI及VUR患儿的诊断处理流程。该指南针对于2~24个月的发热性UTI儿童何时选择以及选择

哪种影像学检查给出了明确建议^[5,10]。学者们认为上述处理流程在临床工作中比较实用,并对这部分人群中 VUR 病例特征进行了分析总结^[11]。但对于 2 个月以下的发热性 UTI 群体并没有给出确切的指导意见,故对这类患儿中 VUR 发生的特点及规律值得探索,这也是本文的切入点。

有研究发现在新生儿 UTI 人群中,男童发生 VUR 的比例是女童的 6 倍,而这部分人群中 VUR 的发生男女比例是相当的^[3]。本组病例发现男女 UTI 患儿中 VUR 的检出率分别为 28% (7/25) 和 23.1% (3/13),这一结果与新生儿 UTI 人群中的检出率是一致的。但本组病例中 VUR 的发生率明显低于以往研究报道的儿童期 UTI 人群中 VUR 的发生率,其原因可能是本组病例中有一部分患儿超声未提示异常且为初次 UTI 发作而未行 VCUG 检查,这样会使一部分低级别 VUR 被漏诊。Bauer 等^[12]研究发现早产儿 UTI 病例中体重低于 1 000 g 者其 VUR 的发生率低于体重偏高者。本组病例中并未见 VUR 病例与其他患儿体重有明显差异。

超声检查可以良好地显示整个泌尿系统解剖结构,具有成本低、无创性及无辐射等特点,使其成为初步筛查婴幼儿 UTI 患儿泌尿系统解剖结构的理想工具。然而,随着产前超声的广泛应用,UTI 后发现超声异常的可能性降低了,本组病例中产前超声提示异常者接近 1/3。本组病例中 38.9% 患儿泌尿系统超声检查有异常表现,但表现为泌尿系统严重异常者(根据文献,SFU3~4 级肾积水及肾脏输尿管解剖结构异常者定义为泌尿系统严重异常^[6])却较为少见,超声提示肾输尿管扩张的病例仅有 3 例。一项针对 699 名儿童的大样本研究表明,肾发育不良、间歇性肾盂扩张和输尿管扩张积水是预测高级别 VUR 最可靠的线索,这使得部分学者认为,对于出现上述超声表现的患儿才应进行 VCUG 检查,这样可以大大减少不必要的 VCUG 检查^[13]。但是因超声检查具有无创、操作便捷等优势,常被用于 UTI 患儿的常规检查项目,但其对 VUR 诊断的敏感性 & 特异性却存在不足^[8]。本组 10 例 VUR 患儿中有 4 例患儿超声检查结果正常,且这 10 例患儿中仅有 2 例表现为 V 级反流,其余均为 I~II 级低级别反流。既往研究亦提示单次发生 UTI 的小婴幼儿超声结果与 VCUG 结果没有显著的关联性,且低级别 VUR 患儿形成肾脏瘢痕的危险性极低,即使这部分患儿漏诊亦不会引起严重不良结局。所以对单次发生 UTI 的小婴幼儿不推荐常规行 VCUG 检查来

排除 VUR^[14]。本组病例分析提示单次 UTI 和多次 UTI 发作患儿中 VUR 检出率并无统计学差异,故对于 UTI 是否为单次或多次发作来决定行 VCUG 检查的观点值得商榷。

尽管大肠埃希氏菌是儿童 UTI 最常见的致病菌,但在婴幼儿 UTI 病例中非大肠埃希氏菌感染合并高级别 VUR 的危险度是大肠埃希氏菌感染病例的 3.4 倍^[15]。此外,有研究发现 VUR 在克雷伯氏菌引起的 UTI 新生儿中的发病率高达 43%,而大肠埃希氏菌引起 UTI 中的 VUR 发生率仅为 11%^[3]。另有研究提示,非大肠埃希氏菌感染的 UTI 患儿发生各级别 VUR 的危险性是大肠埃希氏菌所致 UTI 病例的 10 倍以上^[16]。本组病例与上述文献报道的结果是类似的,本组患儿 UTI 致病菌以大肠埃希氏菌为主,其次为屎肠球菌及肺炎克雷伯菌,其中肺炎克雷伯菌感染的患儿中检出 VUR 的比率高达 42.9%。这一现象值得临床医师关注,对于非大肠埃希氏菌引起的 2 个月以下婴儿发热性 UTI,在选择是否行 VCUG 检查时应更积极些。

本研究的局限性在于其作为一项回顾性分析且样本量较小,较难得出可靠的统计学结论;产前超声检查的质量亦无法保证,排尿功能障碍的信息未评估;肾静态核素扫描的使用因成本较高、持续时间较长及辐射暴露等因素很难对每一例 2 月以下 UTI 患儿进行检查,致使本文无法对这类患儿的肾静态核素扫描结果进行分析。此外,由于 VCUG 并未在所有患儿中使用,所以可能会导致评估 VUR 的发病情况时被低估,尤其是低级别 VUR 病例的漏诊。

总之,本组病例提示,高级别 VUR 在 2 个月以下发热性 UTI 患儿中发生率较低,VCUG 检查不推荐作为常规检查项目,尤其在大肠埃希氏菌感染的 UTI 患儿中,VUR 的发生率会更低。对于泌尿系统超声表现为严重或持续肾输尿管积水者及第一次 UTI 发作日龄较小的病例建议行 VCUG 检查,大样本的前瞻性队列研究或多中心临床研究结论可以为探讨 VUR 在 2 月以下发热性 UTI 患儿中发病特点提供更有力的证据支持。

参考文献

- 1 Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children[J]. N Engl J Med, 2011, 365 (3): 239-250. DOI:10.1056/NEJMra1007755.

- 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 Cleper R1, Krause I, Eisenstein B, et al. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2004, 43 (7) : 619–625. DOI: 10.1177/00092280404300706.
 - 4 伏雯, 刘国昌, 周路遥, 等. 超声造影对膀胱输尿管反流诊断价值的探讨 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2013, 12 (04) : 306–310. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2013.04.015.
Fu W, Liu GC, Zhou LY. Diagnosis of vesicoureteral reflux in Children; Role of voiding ultrasonography [J]. *J Clin Ped Sur*, 2013, 12 (4) : 306–310. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2013.04.015.
 - 5 Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age [J]. *Pediatrics*, 2016, 138 (6) . pii: e20163026. DOI: 10.1542/peds.2016-3026.
 - 6 Flannery DD, Brandsma E, Saslow J, et al. Do infants in the neonatal intensive care unit diagnosed with urinary tract infection need a routine voiding cystourethrogram? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 (11) : 1749–1754. DOI: 10.1080/14767058.2017.1416352.
 - 7 Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, et al. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI [J]. *Pediatrics*, 2014, 133 (3) : e394–403. DOI: 10.1542/peds.2013-2109
 - 8 Park YW, Kim MJ, Han SW, et al. Meaning of ureter dilatation during ultrasonography in infants for evaluating vesicoureteral reflux [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84 (2) : 307–311. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.11.013.
 - 9 Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, et al. Urinary tract infection in small children; the evolution of renal damage over time [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32 (10) : 1907–1913. DOI: 10.1007/s00467-017-3705-5.
 - 10 Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection; clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months [J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (3) : 595–610. DOI: 10.1542/peds.2011-1330.
 - 11 Ristola MT, Hurme T. Consequences of following the new American Academy of Pediatrics guidelines for imaging children with urinary tract infection [J]. *Scand J Urol*, 2015, 49 (5) : 419–423. DOI: 10.3109/21681805.2015.1009485.
 - 12 Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 (5) : 426–430. DOI: 10.1097/01.inf.0000065690.64686.c9.
 - 13 Tsai JD, Huang CT, Lin PY, et al. Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (6) : 955–963. DOI: 10.1007/s00467-012-2104-1.
 - 14 Mahant S, Friedman J, MacArthur C. Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection [J]. *Arch Dis Child*, 2002, 86 (6) : 419–420. DOI: 10.1136/adc.86.6.419.
 - 15 Jantunen ME, Siitonen A, Ala-Houhala M, et al. Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20 (6) : 597–601. DOI: 10.1097/00006454-200106000-00010.
 - 16 Pauchard JY, Chehade H, Kies CZ, et al. Avoidance of voiding cystourethrogram in infants younger than 3 months with *Escherichia coli* urinary tract infection and normal renal ultrasound [J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102 (9) : 804–808. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311587.
- (收稿日期: 2019-09-16)

本文引用格式:姜大朋, 王琪, 史政洲, 等. 原发性膀胱输尿管反流在2月龄以下婴儿发热性尿路感染人群中的临床特点 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18 (10) : 825–829. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.005.

Citing this article as: Jiang DP, Wang Q, Shi ZZ, et al. Pathogenic characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants aged under 2 months with febrile urinary tract infection [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18 (10) : 825–829. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.005.