

· 述评 ·

# 关于儿童膀胱输尿管反流治疗中的几个焦点问题



全文二维码

杨屹 刘鑫

中国医科大学附属盛京医院小儿泌尿外科, 沈阳 110004

通信作者: 杨屹, Email: yangy2@sj-hospital.org

**【摘要】** 随着小儿泌尿外科和肾内科医师对儿童膀胱输尿管反流认识的深入,国内儿童膀胱输尿管反流的整体治疗模式也发生了转变。膀胱输尿管反流患儿的临床转归个体差异大,且受多种因素影响,需要根据风险分层采取个体化评估与处理措施。如何监测及预防发热性尿路感染的发生,如何评估肾瘢痕发生的风险、预防终末期肾病,如何在干预治疗与保守治疗之间权衡利弊,是当前临床医师治疗膀胱输尿管反流患儿时面临的难点,也是临床关注的焦点。本文结合国内外相关文献及作者多年临床诊疗体会,对儿童膀胱输尿管反流治疗中的几个焦点问题进行阐述。

**【关键词】** 膀胱输尿管反流; 治疗; 尿路感染; 预防性抗生素治疗; 临床决策规则; 膀胱直肠功能障碍; 终末期肾病; 儿童

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目(82371722)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202302027-001

## Several focal issues in the treatment of vesicoureteral reflux in children

Yang Yi, Liu Xin

Department of Pediatric Urology, Affiliated Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Yang Yi, Email: yangy2@sj-hospital.org

**【Abstract】** As pediatric urologists and nephrologists gradually deepen their understandings of pediatric vesicoureteral reflux (VUR), the overall treatment mode has also undergone a great transformation in China. Clinical outcomes of VUR children vary greatly and are influenced by various factors. Based upon risk stratifications, individualized assessment and managements are mandatory. How to monitor and prevent the occurrence of febrile urinary tract infections, evaluate the risk of renal scarring, prevent end-stage renal disease and balance the advantages and disadvantages between interventions and conservative treatments are currently dilemmas. Based upon literature reviews and personal experiences, this review discussed several key issues in the treatment of pediatric VUR.

**【Key words】** Vesico-Ureteral Reflux; Therapy; Urinary Tract Infection; Antibiotic Prophylaxis; Clinical Decision Rules; Bladder And Bowel Dysfunction; End-Stage Kidney Disease; Child

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(82371722)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202302027-001

膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)是一个很常见的临床问题,从公元前1世纪解剖学研究发现的一个疑点,到现在仍然是儿童泌尿外科诊疗中最具争议的一个复杂问题。部分VUR患儿无临床症状,有自愈倾向,每年自然缓解率5%~13%不等;从1997年Yeung等<sup>[1]</sup>研究发现约67%的VUR患儿肾脏功能未受损之后,儿童VUR的治疗开始由手术转向保守观察;然而,VUR是复发/发热性尿路感染(recurrent/febrile urinary tract infection, r/fUTI)的风险因素,且r/fUTI有增加肾瘢痕形成的风险,后者可进一步导致远期并发症,如肾性高血压、慢性肾功能不全,甚至终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。因此,针对高风险VUR儿童,临床需要进行积极监测与治疗。但VUR的临床转归个体差异大,且受到多种因素的影响,需

要采取个体化评估与处理措施。如何监测及预防 VUR 患儿 r/fUTI 的发生,如何评估肾瘢痕发生的风险、预防 ESRD,以及如何在干预治疗和保守治疗之间权衡利弊,是当前临床医师处理 VUR 时面临的难点,也是临床关注的焦点。本文结合国内外相关文献和作者多年临床诊疗体会,阐述儿童 VUR 治疗中的几个焦点问题。

## 一、预防性应用抗生素的意义与时机

### (一) 预防性应用抗生素能否降低 VUR 患儿 r/fUTI 的发生率

文献报道 VUR 患儿发生急性肾盂肾炎 (acute pyelonephritis, APN) 的概率是无 VUR 儿童的 1.5 倍,发生肾瘢痕的概率是无 VUR 儿童的 2.6 倍<sup>[2]</sup>。对于 VUR,首先要解决的临床问题是预防 r/fUTI。但 r/fUTI 不一定就意味着发生 APN 或远期肾瘢痕。国际上有很多学者开展了多项随机对照 (randomized controlled trial, RCT) 研究,2010 年瑞典一项临床试验研究观察到了安慰剂的益处,但仅见于女孩 (女孩占患者总数的 39%)<sup>[3]</sup>。2008 年 Roussey-kesler 发表的一项关于 VUR 的临床研究则提出,预防性应用抗生素的效果仅见于男孩<sup>[4]</sup>。Wang 等<sup>[5]</sup>比较了 8 项关于儿童膀胱输尿管反流的随机对照研究,认为只有儿童“膀胱输尿管反流的随机干预研究” (randomized intervention for children with vesicoureteric reflux, RIVUR) 和“预防膀胱输尿管反流和正常儿童复发性尿路感染的研究” (prevention of recurrent urinary tract infection in children with vesicoureteric reflux and normal renal tracts, PRIVENT) 的操作和检测偏倚较少。2019 年 Gnech 等<sup>[6]</sup>发表了一篇关于 VUR 临床随机对照试验研究质量评估的综述,认为 RIVUR (2014) 和 2010 年发表的瑞典一项临床试验研究脆性指数 (fragile index, FI) 最高 (13 分),PRIVENT (2009) 研究的 FI 为 5 分,强度稍低。RIVUR (2014) 是一项来自 19 个临床中心的、单纯针对 VUR、设立安慰剂组的双盲随机对照临床试验,入组 VUR 患儿共 607 例,年龄 2~17 个月,其中 92% 为女孩,反流级别为 1~4 级,约 56% 的患儿存在膀胱直肠功能障碍 (bladder and bowel dysfunction, BBD),患儿均因存在 1 次或 2 次发热性和 (或) 有症状的尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 而入组。持续预防性抗生素治疗 (continuous antibiotic prophylaxis, CAP) 组 (39/302) 与安慰剂组 (72/305) 出现发热性 UTI 的结果显示,CAP 可以使发热性 UTI 风险降低约 50%,特别是对于发热性 UTI 和入组时有 BBD 的儿童更有效 (复发性 UTI 下降 80%)。但两组肾瘢痕的发生率没有明显区别 (11.9% 比 10.2%),至随访终点时约 76% 的患者进行了二巯基丁二酸 (dimercaptosuccinic acid, DMSA) 肾核素扫描,该文献认为 CAP 可以预防 VUR 儿童发热性 UTI 的发生<sup>[7]</sup>。但 Garin<sup>[8]</sup>通过成本效益分析,提出“治疗结果虽然有统计学意义,但没有临床意义,因为预防 1 例尿路感染需要 16 例患儿整年使用抗生素,预防 1 例发热性尿路感染需要 22 例患儿整年使用抗生素;且长期 CAP 也存在抗生素耐药问题,因此筛选出高风险人群预防性应用抗生素更符合患儿利益最大化原则。2018 年 Wang<sup>[9]</sup>再次分析 RIVUR 的研究数据,提出高风险 VUR 儿童 (即未行包皮环切术男童的 1~3 级反流 ± BBD 或便秘、女童 1~3 级反流 + BBD 或便秘、所有 4 级反流 ± BBD 或便秘) 更能从 CAP 中获益。2021 年 Bertsimas 等<sup>[10]</sup>利用 RIVUR 数据通过人工智能机器学习建立预测模型,用于识别最大化受益于 CAP 的 VUR 儿童,虽然该模型尚不能应用于临床,但为临床提供了一个用于判断能否使用 CAP 治疗 VUR 的新方法。

### (二) 预防性应用抗生素能否降低肾瘢痕的发生率

目前尚无高级别证据表明预防性应用抗生素会减少肾瘢痕的发生。2022 年 Damm 等<sup>[11]</sup>提出 RIVUR 试验中仅约 3.6% 的患者发生了肾瘢痕,且研究终点时肾瘢痕恶化的发生率也很低,因此该研究结论的说服力尚不足。2014 年 Craig 对编辑的回复也提出: RIVUR 研究中大多数入组儿童为低级别反流,仅发生 1 次 UTI,研究过程中应严密监测,一旦治疗失败,应立即给予干预治疗<sup>[12]</sup>。这些因素都导致研究过程中 VUR 患儿肾瘢痕的发生率低,因此需要十倍乃至百倍于入组患儿的病例数量才能评估对肾损伤的效应。

尽管目前缺乏直接证据证实预防性应用抗生素可以降低肾瘢痕的发生率,但是 2019 年 Shaikh 等<sup>[13]</sup>发表的一项针对 RIVUR 和尿路评估研究 (careful urinary tract evaluation study, CUTIE) 的数据分析表明,随着发热性 UTI 发生次数的增加,肾瘢痕发生率升高。发热性 UTI 发生 0 次、1 次、2 次后肾瘢痕的发生率分别为 0%、2.8% 和 25.7%。第 2 次发热性 UTI 的发生可使肾瘢痕的发生风险增加约 12 倍。Wang 等<sup>[14]</sup>对 RIVUR 入组者 DMSA 肾核素扫描结果进行再次分析表明,复发性 UTI 是肾脏新瘢痕发生的风险因素,预防性应用抗生素可以减少与复发性 UTI 相关肾脏新瘢痕的发生。Shaikh 等<sup>[15]</sup>提出,延迟启动抗生素治疗 UTI 可以导

致肾瘢痕的发生率增高,如延迟 48 h 治疗则新肾瘢痕的发生率增加约 48%。其他肾瘢痕形成的预测因素还包括 UTI 持续时间( $OR=6.44$ ),治疗前发热时间每增加 1 h,肾瘢痕的形成风险增加 1.008 倍。因此,对于肾瘢痕形成风险高的人群应该考虑预防性应用抗生素。

### (三)关于在 VUR 儿童中预防性应用抗生素的共识观点

目前已达成共识的是 CAP 可以预防 VUR 儿童 r/fUTI 的发生,建议根据风险分层应用于高风险人群。欧洲泌尿外科协会指南(2022)提出不考虑反流级别以及是否有肾瘢痕,均于生后第 1 年给予 CAP;对于没有症状的低级别反流,可以密切监测(暂不予 CAP);对于已经完成排尿训练的男孩或女孩,存在高级别反流(Ⅳ~Ⅴ级)、肾脏异常和下尿路功能障碍(lower urinary tract dysfunction, LUTD)者,先治疗 BBD,同时给予 CAP。美国泌尿外科协会也建议对于年龄小于 1 岁、有发热性尿路感染病史或存在扩张型反流(3~5 级反流),以及有反流和 BBD 的 VUR 儿童,应预防性口服抗生素;而对于其他儿童仍然推荐选择性应用。美国儿科协会建议对于年龄 1 岁以下 VUR 儿童预防性服用抗生素,对大龄儿童,则根据患儿年龄、反流程度、是否复发性 UTI、是否存在 BBD 以及肾皮质异常情况等选择性应用。2019 年发表的中国专家共识针对中国国情提出,1 岁以内 VUR 儿童如有发热性 UTI 病史或筛查发现高级别 VUR(Ⅲ~Ⅴ级),推荐 CAP 治疗;而低级别 VUR(Ⅰ、Ⅱ级),可等待观察或 CAP 治疗;对于 1 岁以上儿童如伴发 BBD,推荐使用 CAP 治疗;不合并 BBD 的患儿,可选择性行 CAP 治疗<sup>[16]</sup>。以上观点提示,在所有建议中,小年龄是预防性应用抗生素的一个特殊考量,这是因为小年龄儿童 UTI 的临床症状无特异性,尿液标本不容易获得,有较大可能需要静脉应用抗生素,出现败血症的风险和父母的焦虑程度也较高。

此外,在启动长期预防性应用抗生素时还须考虑排尿训练情况、抗生素耐药风险、口服药物依从性、父母意愿以及药物价格等。目前国内外均存在 CAP 依从性严重不足问题。对 RIVUR 数据的再次分析表明,和坚持用药相比,应用复方新诺明的时长不足 70%,发生复发性 UTI 和肾瘢痕的风险增加 2.5 倍( $OR=24.2$ )。因此,如果选择 CAP,医师应该充分告知家长坚持用药的重要性,并加强对患者用药依从性的跟踪和随访。预防性抗生素治疗的疗程依赖于多种因素,从几天到几年不等,一种选择依据是行阶段性 VCUG 检查,间隔时间不少于 1 年,如果反流消退则停止口服抗生素;另一种选择依据是已经做完排尿训练的儿童如果出现 LUTD,可以停止口服抗生素。国内也有一些家长选择严密监测尿常规,一旦出现尿液白细胞数升高,即给予口服抗生素,这也不失为一种可行的方法。

## 二、预防 VUR 儿童复发尿路感染需要考虑的其他因素

### (一)包茎

行包皮环切术或者上翻包皮可以减少局部细菌定植,减少 CAP 的耐药,因而降低男童 r/fUTI 的发生率。2010 年美国泌尿外科协会指南指出,未行包皮环切术的 VUR 男婴(<1 岁)发生 UTI 风险高,可以考虑行包皮环切手术。欧洲泌尿外科协会指南则提出在小婴儿期行包皮环切术可以作为 VUR 保守治疗的一部分。Holzman 等<sup>[17]</sup>前瞻性分析了 105 例年龄 1 岁以下的 VUR 男童(24 例行包皮环切,81 例未行包皮环切)包茎程度和 UTI 发生率的相关性,将包茎程度分为 0~5 级,严重包茎(4~5 级)患儿 UTI 的发生率为 29%,0~3 级患儿 UTI 发生率为 4%,多因素分析表明,存在 4~5 级包茎者较 0~3 级者发生 UTI 的概率显著增高( $HR=8.4$ )。2022 年李宁等<sup>[18]</sup>报道外用糖皮质激素治疗包茎可以降低原发性膀胱输尿管反流婴幼儿 UTI 的发生率,该研究显示治疗有效组(48 例)和无效组(11 例)比较,复发性 UTI 的发生率差异有统计学意义。2022 年 Wahyudi 等<sup>[19]</sup>发表一篇综述,分析了 9 项研究中 1 408 例 VUR 患儿 UTI 的发生率,包皮环切组和未行包皮环切组 UTI 发生率分别为 12.9% 和 37%,提示包皮环切对 VUR 男童 UTI 有保护作用( $OR=0.24$ )。2018 年 Wang 等<sup>[9]</sup>对 RIVUR 数据的再分析也表明,未行包皮环切术的 1~3 级 VUR 男童属于高风险人群。临床上我们也观察到,发生过 r/fUTI 的 VUR 男婴早期行包皮环切手术以后很少发生 r/fUTI,有些男婴甚至可以早期停用 CAP。此外,严重包茎有可能增加排尿阻力,因此推测早期包皮环切也可能通过降低排尿阻力而促进反流的早期消退,但包皮环切在男童 VUR 中的作用还需进一步的高质量研究来证实。

### (二)BBD

BBD 的定义为:排除神经和解剖异常,患儿同时存在下尿路功能障碍和排便障碍,是儿童发生尿路感染以及尿路感染复发的重要风险因素。约 50% 的原发性 VUR 患儿合并 BBD,膀胱输尿管反流女童 BBD 的发



生率高于男童(53%比44%)。Meena 等<sup>[20]</sup>提出:如果采用尿动力学评估,约 2/3(63%)的原发性 VUR 儿童合并 BBD。合并 BBD 的 VUR 发生复发性 UTI 的概率较未合并 BBD 者高约 2 倍。在 RIVUR 的研究中,安慰剂组合并 BBD 者发生反复 UTI 的风险是未合并 BBD 者的 3 倍。Shaikh 等<sup>[21]</sup>结合 RIVUR 和 CUTIE 两组数据分析发现:已经接受排尿训练的 VUR 儿童中,合并 BBD 者比未合并 BBD 者以及单纯 BBD 儿童有更高的复发性 UTI 发生风险,且更得益于预防性抗生素的应用。如果没有 BBD,应用 CAP 后复发 UTI 的风险为 12%;反之,复发性 UTI 的风险为 44%。Shaikh 等<sup>[22]</sup>进一步分析提出,BBD 和新发肾瘢痕相关( $OR = 6.44$ )。BBD 和 LUTD 除了增加 VUR 儿童复发性 UTI 和肾瘢痕的发生率,也影响 VUR 自发缓解及消退的概率,影响手术矫正后复发性 UTI 的发生率,无 BBD 者手术后 UTI 的风险为 4.8%,有 BBD 者为 22.6%<sup>[23]</sup>。

BBD 对 VUR 的影响体现在:影响膀胱尿道功能,合并 BBD 者可能存在逼尿肌过度活动、逼尿肌括约肌不协调或排尿时逼尿肌压力过高以及膀胱不能排空。BBD 和 VUR 相互影响,VUR 也可继发于 LUTD,而高级别 VUR 也会影响膀胱尿流动力学,导致 LUTD。2010 年瑞典一项多中心随机对照临床试验研究了 3~4 级 VUR 与 LUTD 的关系,结果表明,约 20% 的 2 岁以下未接受排尿训练儿童存在膀胱高容量和不能排空的情况,随访 2 年后,高达 34% 的儿童有 LUTD,LUTD 以排尿期功能障碍为主,从而导致膀胱不能排空,LUTD 和持续 VUR 及肾损害有关<sup>[24]</sup>。2009 年 Sjöström 等<sup>[25]</sup>评估 3~5 级 VUR 儿童 6 月龄、20 月龄和 40 月龄时的排尿模式,48 例(42%)存在膀胱功能障碍,34 例为高膀胱容量(生理膀胱容量的 200%),膀胱不能排空(残余尿量至少超过生理膀胱容量 25%),V 级 VUR 膀胱功能障碍更严重,至 40 月龄时仍有约 50% 的儿童存在逼尿肌括约肌不协调,而反复 UTI 和残余尿量增多有关。因此,对于 VUR 儿童一定要重视 BBD 的监测,VUR 小婴儿应该尽早开始排尿训练,有研究表明早期排尿训练可以改善 LUTD<sup>[26-27]</sup>。如果有便秘也应该尽早治疗,对于经过排尿训练的儿童,需要详细检查是否存在 LUTD;如果存在,则必须先进行治疗。

### (三) 轻型后尿道瓣膜 (posterior urethral valves, PUV)

原发性 VUR 的定义是由于输尿管膀胱交界处抗反流机制障碍,导致出生时即存在 VUR。但也有部分原发 VUR 存在继发原因,如排尿时逼尿肌压力高、小婴儿不成熟的排尿模式、BBD 儿童逼尿肌括约肌不协调。近几年另一个可能和原发 VUR 发生相关的因素被很多学者关注,即轻型 PUV,对于其是否为真正的病理性改变目前尚存在争议,且对于轻型 PUV 也没有统一的定义。Haid 等<sup>[28]</sup>提出轻型梗阻性瓣膜常于新生儿期后诊断,约占患者总数的 24%,常在 VCUG 检查中被遗漏,作者报道的病例大多为 1~3 岁有持续症状的 VUR 儿童,且合并单侧肾体积缩小和 r/UTI。Nakai 等<sup>[29]</sup>报道一种轻型尿道瓣膜可能导致原发 VUR,瓣膜切开后最大尿流率时的逼尿肌压力明显下降,约 80% 的顽固性尿失禁患者临床症状改善。作者提出如果内镜下冷刀在两侧褶皱处(7 点和 5 点位置)被深深钩住,则将其归为严重型,如果后外侧褶皱未发现、冷刀通过有阻碍,但前壁有明显融合,则归类为轻度。Nakamura 等<sup>[30]</sup>报道 54 例顽固性白天尿失禁和遗尿的男孩,后经尿道镜检查诊断为 PUV,其中轻型 PUV 25 例,7 例 VCUG 存在 VUR,在经尿道瓣膜切开后 3~4 个月反流缓解。轻型 PUV 在经尿道瓣膜切开后、后 3~4 个月最大尿流率时逼尿肌压力从  $(67.1 \pm 27.3) \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$ ) 下降至  $(39.8 \pm 14.8) \text{ cmH}_2\text{O}$ 。轻型 PUV 虽然不是威胁生命的疾病,但是一个阻碍 VUR 消退的因素,瓣膜切开手术可以治愈或改善男性患儿潜在的膀胱出口梗阻和 VUR。相信随着对更多轻型瓣膜 VUR 患儿的关注,可能会得到更多的证据以指导临床实践。

很显然,原发性 VUR 和继发性 VUR 不一定是相互独立的,某些被认为是原发性 VUR 的患者,其反流可能继发于 BBD 或者轻型 PUV,需要引起临床医师的重视。

## 三、干预治疗是否可以降低 VUR 终末期肾病的发生率

### (一) 先天性反流性肾病和获得性肾瘢痕

反流性肾病(reflux nephropathy, RN)的概念最初是基于影像学发现,涉及 VUR、肾脏瘢痕和慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)发生可能性之间的关联,该概念强调 VUR 是导致肾瘢痕的“罪魁祸首”。同时,高级别 VUR 被认为是婴幼儿进展为 CKD 的特别风险因素。但 VUR 是否导致儿童 CKD、最终进展为 ESRD 的首要原因,Marra 等<sup>[31]</sup>和 Swerkersson 等<sup>[32]</sup>提出:男孩、高级别 VUR 和肾发育不良有直接关系,该观点进一步被 Craig 等<sup>[33]</sup>和 Peters 等<sup>[34]</sup>的研究证实。Craig 等<sup>[33]</sup>观察到:通过积极的手术干预和(或)预防性应用抗生素,并没有使高级别反流性肾病导致需要肾移植的患者数量减少。肾功能严重恶化的患者早期即

有 DMSA 异常,因此作者认为手术干预不能预防远期肾损害。Hewitt 等<sup>[35]</sup>在一篇关于 VUR 的评论中也提出:对于产前超声检测到的少数合并肾发育不良的高级别 VUR,VUR 本身并不是其进展为 CKD/ESRD 的高风险因素。无感染及梗阻的单纯 VUR 不是一种疾病,有着良好的预后。

随着产前超声的广泛应用,人们认识到 VUR 有两种状况:第 1 种是先天性反流性疾病,主要于产前在男孩中被检测出来,出生时已有肾发育不良,出生后排尿造影检查提示肾实质异常,通常为 IV~V 级 VUR 以及双侧 VUR,肾脏病变比获得性患者更严重,是有可能出现 CKD 甚至 ESRD 的高风险人群;第 2 种是临床上最常见的 VUR 类型,有反流症状,常在小女孩出现 UTI 之后被检测出来,又称为获得性反流性肾病。这些患儿出生时肾脏正常,出生后发生 UTI,男女发生比例相似,通常是低级别和单侧 VUR。因此,目前普遍接受的观点是反流性肾病导致的 ESRD 更多是合并反流的肾脏发育不良,而非出生后尿路感染导致的肾瘢痕<sup>[36]</sup>。Ardissino 等<sup>[37]</sup>和 Marra 等<sup>[38]</sup>开展的调查也证明了该观点,约 25.7% 的 ESRD 患者是由原发高级别 VUR(IV 级和 V 级)进展而来,在这些患者中约 77.5% 为男性;而没有 CKD 的 VUR 患者主要为女性。中国关于儿童 CKD 发病率的调查也表明,约 64% 的 CKD 患儿为男性。

## (二) 干预治疗能否降低 VUR 患儿 ESRD 的发生率

由于 ESRD 更多见于合并先天肾发育不良以及双侧高级别 VUR 儿童,那么对这些患者进行积极的干预治疗是否可以阻止或延缓 CKD 的进展呢?这是目前很多学者关注的问题,但是尚无直接证据可以验证。为回答该问题,并确定是否监测反流对于这类高风险人群很重要,Hewitt 等<sup>[35]</sup>完成了一项研究的注册,研究纳入产前超声有异常的 III~V 级 VUR 小婴儿,其中约 50% 的患者没有 UTI,但是存在先天性肾瘢痕,随机分为 CAP 组及对照组,由于该研究尚未结束,因此目前还无法回答上述问题。

APN 和肾瘢痕的病理生理过程复杂。发生 APN 和由于 APN 导致获得性肾瘢痕的相关风险因素包括:高级别 VUR(特别是 IV 级或 V 级),在抗生素启动之前发热时间大于 72 h,复发性 UTI,非大肠杆菌的细菌感染。既往曾认为小年龄是肾瘢痕形成的风险因素,但最近研究表明,大龄儿童更容易发生肾瘢痕。这种差别可能与原来的研究中包括了已经存在的先天肾瘢痕(肾发育不良)有关,如果没有产前超声或首次 UTI 之前的数据,则发生 APN 之后很难区分肾瘢痕是先天性还是获得性。对于大多数出生时肾脏发育正常的 VUR 患儿,后天获得性肾瘢痕没有很大临床意义,但其远期可以导致高血压、蛋白尿,如果为双侧显著肾瘢痕,可以导致肾脏功能下降。2014 年的 RIVUR 以及随后对其数据的再分析表明:手术以及预防性应用抗生素虽然不能阻止已经发生的肾脏发育不良,但可以避免发生新的肾瘢痕,防止 r/fUTI 的发生,对保护肾脏功能也有一定的作用。2018 年来自美国肾脏数据系统(United States Renal Data System,USRDS)的报道指出,2012—2018 年约 2.3% 的新发 0~21 岁 ESRD 源于反流性肾病,约 10.4% 是由于肾发育不良或不发育<sup>[39]</sup>。2020 年 Cornwell 等<sup>[40]</sup>报道 1996—2014 年美国 VUR 相关反流性肾病导致新发 ESRD 比例有所下降,从 1996 年的 0.9/1 000 000(占 ESRD 的 0.7%),下降至 2014 年的 0.6/1 000 000(占 ESRD 的 0.2%)。儿童反流性肾病的发生率也从 1996 年的 0.43/1 000 000 下降至 2014 年的 0.25/1 000 000。这些数据表明,反流性肾病导致 ESRD 下降可能是由于药物及手术对于预防 ESRD 发挥了一定作用。

随着产前超声的广泛应用,以及小儿泌尿外科和肾内科医师对儿童 VUR 的关注,国内儿童 VUR 的诊断率逐年提高,总体治疗模式也转为保守观察和积极监测 r/fUTI 的发生。自从 2014 年 RIVUR 研究的发表及其数据的再分析,临床指南对 VUR 患儿的处理也越来越细化。根据风险分层对 VUR 儿童给予 CAP,同时对小于 1 岁的男童推荐行包皮环切手术,积极治疗 BBD;对于持续高级别 VUR,需要关注可能存在的继发因素(如 LUTD)。对于轻型 PUV 和原发 VUR、UTI 和 LUTD 之间的关系还需要进一步的临床研究来证实。积极干预治疗是否会降低 VUR 儿童 ESRD 的发生还需要进一步的研究证据支持。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis[J]. Br J Urol, 1997, 80(2):319-327. DOI:10.1046/j.1464-410x.1997.00309.x.
- [2] Coco C, Jacobs M. Surgical indications for operative management of vesicoureteral reflux in children[J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33(2):243-246. DOI:10.1097/MOP.0000000000001000.

- [3] Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, et al. The Swedish reflux trial in children; III. Urinary tract infection pattern[J]. J Urol, 2010, 184(1): 286-291. DOI:10.1016/j.juro.2010.01.061.
- [4] Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study[J]. J Urol, 2008, 179(2): 674-679. DOI:10.1016/j.juro.2007.09.090.
- [5] Wang HHS, Gbadegesin RA, Foreman JW, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis[J]. J Urol, 2015, 193(3): 963-969. DOI:10.1016/j.juro.2014.08.112.
- [6] Gnech M, Lovatt CA, McGrath M, et al. Quality of reporting and fragility index for randomized controlled trials in the vesicoureteral reflux literature: where do we stand? [J]. J Pediatr Urol, 2019, 15(3): 204-212. DOI:10.1016/j.jpuro.2019.02.014.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, et al. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system[J]. J Urol, 2018, 199(6): 1608-1614. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.080.
- [10] Bertsimas D, Li M, Estrada C, et al. Selecting children with vesicoureteral reflux who are most likely to benefit from antibiotic prophylaxis: application of machine learning to RIVUR[J]. J Urol, 2021, 205(4): 1170-1179. DOI:10.1097/JU.0000000000001445.
- [11] Damm T, Mathews R. The RiVUR study outcomes and implications on the management of vesicoureteral reflux[J]. Arch Nephrol Ren Stud, 2022, 2(1): 1-5.
- [12] Mathews R, Mattoo TK. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux-the RIVUR study outcomes [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(4): 325-330. DOI:10.1053/j.ackd.2015.04.002.
- [13] Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, et al. Association of renal scarring with number of febrile urinary tract infections in children[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(10): 949-952. DOI:10.1001/jamapediatrics.2019.2504.
- [14] Wang HH, Kurtz M, Logvinenko T, et al. Why does prevention of recurrent urinary tract infection not result in less renal scarring? A deeper dive into the RIVUR trial[J]. J Urol, 2019, 202(2): 400-405. DOI:10.1097/JU.0000000000000292.
- [15] Shaikh N, Hoberman A, Keren R, et al. Predictors of antimicrobial resistance among pathogens causing urinary tract infection in children[J]. J Pediatr, 2016, 171: 116-121. DOI:10.1016/j.jpeds.2015.12.044.
- [16] 中华医学会儿外科学分会泌尿外科学组. 儿童原发性膀胱输尿管反流的专家共识[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(10): 811-816. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.002.
- Group of Pediatric Urology, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association: Expert Consensus on Managing Primary Vesicoureteral Reflux in Children[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(10): 811-816. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.002.
- [17] Holzman SA, Chamberlin JD, Davis-Dao CA, et al. Retractable foreskin reduces urinary tract infections in infant boys with vesicoureteral reflux [J]. J Pediatr Urol, 2021, 17(2): 209.e1-209.e6. DOI:10.1016/j.jpuro.2021.01.007.
- [18] 李宁, 张潍平, 田军, 等. 糖皮质激素外用治疗包茎对原发膀胱输尿管反流婴幼儿发生尿路感染的影响[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(38): 3007-3011. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220329-00657.
- Li N, Zhang WP, Tian J, et al. Effect of topical glucocorticoid in treating phimosis on urinary tract infection of vesicoureteral reflux in infants[J]. Natl Med J China, 2022, 102(38): 3007-3011. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220329-00657.
- [19] 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.
- [20] Meena J, Mathew G, Hari P, et al. Prevalence of bladder and bowel dysfunction in toilet-trained children with urinary tract infection and/or primary vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 84. DOI:10.3389/fped.2020.00084.
- [21] Shaikh N, Hoberman A, Keren R, et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction[J]. Pediatrics, 2016, 137(1): e20152982. DOI:10.1542/peds.2015-2982.
- [22] Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(9): 848-854. DOI:10.1001/jamapediatrics.2016.1181.
- [23] Pohl HG, de Winter JP, Milani GP. Vesicoureteral reflux: we have yet to complete our learning[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(5): 1381-1382. DOI: 10.1007/s00431-021-03972-w.
- [24] Sillén U, Brandström P, Jodal U, et al. The Swedish reflux trial in children; v. Bladder dysfunction[J]. J Urol, 2010, 184(1): 298-304. DOI:10.1016/j.juro.2010.03.063.
- [25] Sjöström S, Bachelard M, Sixt R, et al. Change of urodynamic patterns in infants with dilating vesicoureteral reflux; 3-year followup[J]. J Urol, 2009, 182(5): 2446-2453. DOI:10.1016/j.juro.2009.07.057.
- [26] Joinson C, Heron J, Von Gontard A, et al. A prospective study of age at initiation of toilet training and subsequent daytime bladder control in school-age children[J]. J Dev Behav Pediatr, 2009, 30(5): 385-393. DOI:10.1097/dbp.0b013e3181ba0e77.
- [27] Li X, Wen JG, Xie H, et al. Delayed in toilet training association with pediatric lower urinary tract dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Urol, 2020, 16(3): 352.e1-352.e8. DOI:10.1016/j.jpuro.2020.02.016.
- [28] Haid B, Thümminger J, Lusuadi L, et al. Is there a need for endoscopic evaluation in symptomatic boys with an unsuspected urethra on VCUG? A consideration of secondary radiologic signs of posterior urethral valves[J]. World J Urol, 2021, 39(1): 271-279. DOI:10.1007/s00345-020-03175-2.
- [29] Nakai H, Hyuga T, Kawai S, et al. Aggressive diagnosis and treatment for posterior urethral valve as an etiology for vesicoureteral reflux or urge incontinence in children[J]. Invest Clin Urol, 2017, 58(Suppl 1): S46-S53. DOI:10.4111/icu.2017.58.S1.S46.
- [30] Nakamura S, Hyuga T, Kawai S, et al. The endoscopic morphological features of congenital posterior urethral obstructions in Boys with refractory



- daytime urinary incontinence and nocturnal enuresis[J]. Eur J Pediatr Surg, 2016, 26(4):368-375. DOI:10.1055/s-0035-1563401.
- [31] Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, et al. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants[J]. J Pediatr, 1994, 124(5Pt1):726-730. DOI:10.1016/s0022-3476(05)81362-9.
- [32] Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children[J]. J Urol, 2007, 178(2):647-651. DOI:10.1016/j.juro.2007.04.004.
- [33] Craig JC, Irwig LM, Knight JF, et al. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? [J]. Pediatrics, 2000, 105(6):1236-1241. DOI:10.1542/peds.105.6.1236.
- [34] Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children[J]. J Urol, 2010, 184(3):1134-1144. DOI:10.1016/j.juro.2010.05.065.
- [35] Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux is it important to find? [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(4):1011-1017. DOI:10.1007/s00467-020-04573-9.
- [36] Thergaonkar RW, Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87(8):625-632. DOI:10.1007/s12098-019-03099-9.
- [37] Ardissino G, Daccò V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children; data from the ItalKid project[J]. Pediatrics, 2003, 111(4Pt1):e382-e387. DOI:10.1542/peds.111.4.e382.
- [38] Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure; a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project[J]. J Pediatr, 2004, 144(5):677-681. DOI:10.1016/j.jpeds.2004.01.043.
- [39] Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US renal data system 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(3 Suppl 1):A7-A8. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
- [40] Cornwell LB, Riddell JV, Mason MD. New-onset ESRD secondary to reflux nephropathy has decreased in incidence in the United States[J]. J Pediatr Urol, 2020, 16(5):566.e1-566.e7. DOI:10.1016/j.jpuro.2020.06.023.

(收稿日期:2023-02-19)

**本文引用格式:**杨屹,刘鑫.关于儿童膀胱输尿管反流治疗中的几个焦点问题[J].临床小儿外科杂志,2023,22(10):901-907. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202302027-001.

**Citing this article as:** Yang Y, Liu X. Several focal issues in the treatment of vesicoureteral reflux in children[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(10):901-907. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202302027-001.

## · 编读往来 ·

## 本刊报道范围

1. 对小儿外科疾病诊疗策略、研究方向、技术方法及存在问题,或对小儿外科基础理论研究现状、目标的见解、建议和发展思路,小儿外科疾病诊疗指南、专家共识、指南解读。
2. 小儿外科临床诊疗实践、手术技术、手术运用以及相关基础与临床研究成果报告。
3. 微创技术、腔镜内镜技术及机器人手术的临床应用,各类新技术、新器械、新方法、新术式的介绍与探讨。
4. 小儿外科疾病的流行病学调查、随访评价、预后评估以及康复经验,复杂疑难罕见病例、多学科诊治案例的分享与析评。
5. 针对小儿外科理论与实践意义重大或分歧较多问题开展的学术争鸣与讨论,针对学术文献中的概念、观点、方法或者存在问题的思考与评价,小儿外科相关专业的研究进展与研究成果。