

·专题·原发性膀胱输尿管反流·

## 儿童原发性膀胱输尿管反流手术干预的相关因素分析

刘鑫 刘舸 杨屹

**【摘要】目的** 总结分析儿童膀胱输尿管反流需手术干预的相关因素,探讨儿童膀胱输尿管反流的手术治疗时机。**方法** 回顾性分析2012年11月至2019年6月中国医科大学附属盛京医院小儿外科经排尿期膀胱尿道造影( voiding cystourethrography, VCUG)诊断的儿童原发性膀胱输尿管反流患儿临床资料,总结其临床特点,并对其进行电话回访,收集患儿的临床资料及影像学资料,围绕是否需要手术干预进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。**结果** 共84例膀胱输尿管反流患儿纳入研究,其中60例行保守治疗(对照组),24例行手术治疗(手术组),手术率28.6%。多因素 Logistic 回归分析发现患儿年龄、性别、身高、体重、反流发生时期、是否双侧反流、肾功能受损较重侧分肾功能情况、是否存在产前肾积水、是否因泌尿系统感染发现患病等因素尚未发现与手术干预存在关系( $P > 0.05$ ),而高级别反流( $OR = 35.70, 95\% CI: 2.87 \sim 444.77$ )和盆腔段输尿管直径( $OR = 2.26, 95\% CI: 1.27 \sim 4.00$ ),是VUR患儿需要手术干预的相关因素。**结论** 高级别的膀胱输尿管反流和盆腔段输尿管扩张直径  $> 7.65 \text{ mm}$  是膀胱输尿管反流患儿需要手术干预的相关因素,临床应积极治疗,严密监控,防止发生泌尿系统感染。

**【关键词】** 膀胱输尿管反流; 外科手术; 干预性研究; 儿童

**【中图分类号】** R726.9 R693 R699.4

**Predictive factors and optimal timing for surgical repair in children with primary vesicoureteral reflux.** Liu Xin, Liu Ge, Yang Yi. Department of Pediatric Surgery, Affiliated Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China. Corresponding author: Yang Yi, Email: yangy2@sj-hospital.org

**【Abstract】Objective** To explore the relevant predictive factors and optimal surgical timing in children undergoing corrective surgery for vesicoureteral reflux (VUR). **Methods** A retrospective study was conducted for 84 children undergoing open surgical repair for VUR from November 2012 to June 2019. Clinical characteristics were collected for identifying the predictors of surgical interventions. And univariate and multivariable analyses were performed using the SPSS version 19 software package. **Results** Among them, 24 cases (28.6%) underwent intravesical ureteroneocystostomy while another 60 (71.4%) were managed conservatively. Based upon multivariable analyses, age, gender, febrile urinary tract infections, maximal grade of reflux, prenatal hydronephrosis and VUR phase of voiding cystourethrogram were not the predictors of eventual surgery. Ureteral dilatation [ $OR = 2.26, 95\% CI(1.27 - 4.00)$ ] and maximal grade of reflux [ $OR = 35.70, 95\% CI(2.87 - 444.77)$ ] were among the strongest predictors of surgical interventions. **Conclusion** Higher grades of VUR and ureteral dilatation  $> 7.65 \text{ mm}$  were the strongest predictors of eventual surgical interventions.

**【Key words】** Vesico-Ureteral Reflux; Surgical Procedures, Operative; Intervention Studies; Child

原发性膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)是指因输尿管膀胱连接处异常导致膀胱尿液反流至上尿路的病理现象。VUR的临床表现和预

后差异较大,部分患儿无临床症状,可自愈,无肾脏瘢痕形成;部分患儿表现为反复泌尿系统感染(urinary tract infection, UTI),导致肾脏瘢痕形成,甚至终末期肾病。因此,关于VUR的最佳治疗方法仍然存在争议<sup>[1]</sup>。以往手术治疗VUR的相关决策因素是不确定的,有时甚至是依赖于个人偏好<sup>[2]</sup>。但在目前VUR治疗方案趋于保守的情况下,如何根据患儿的个体化因素做出手术决策是至关重要的。本

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.006

基金项目:国家自然科学基金(编号:81571514)

作者单位:中国医科大学附属盛京医院小儿外科(辽宁省沈阳市,110004)

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

研究旨在通过分析中国医科大学附属盛京医院经排尿期膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography, VCUG) 诊断的儿童 VUR 病例资料, 总结其临床特点, 探讨 VUR 需手术干预的相关因素。

### 材料与方法

#### 一、临床资料

回顾性分析 2012 年 11 月至 2019 年 6 月于中国医科大学附属盛京医院小儿外科经 VCUG 诊断的 93 例 VUR 患儿的临床资料, 排除了重复肾、尿道瓣膜、神经源性膀胱、先天性肛门闭锁、尿道上裂、膀胱外翻、重复尿道等合并其他畸形的病例。全部患儿进行电话回访, 排除外院手术治疗资料不全 1 例及电话失访 8 例, 共 84 例 VUR 患儿纳入本研究。将截至 2019 年 6 月行输尿管膀胱再植手术的 VUR 的患儿作为手术组, 未手术、保守治疗患儿作为对照组。对照组 60 例, 其中男童 30 例, 女童 30 例, 年龄 3 ~ 146 个月; 手术组 24 例, 其中男童 18 例, 女童 6 例, 年龄 5 ~ 94 个月。VUR 手术率为 28.6%。手术指征包括: 连续预防性使用抗生素治疗期间出现 UTI、随访过程中肾核素检查发现肾功能下降或产生新生肾脏瘢痕以及 VUR 持续存在。

#### 二、相关因素选择和定义

##### (一) 相关因素的选择

分类变量包括: 性别、是否产前发现肾积水、是否双侧反流、是否为高级别反流、是否因发热性 UTI 发现患病, 反流发生时期; 连续变量包括: 首次发病时年龄、身高、体重、输尿管末端直径、术前肾功能损伤重侧肾脏分肾功能。

##### (二) 相关定义

反流等级的判定采用国际儿童反流协会 (International Reflux Study in Children) 的分级系统, 双侧 VUR 患儿选取反流等级较高侧的度数。IV ~ V 度 VUR 定义为高级别反流, I ~ III 度 VUR 定义为低级别反流<sup>[3]</sup>。输尿管末端直径为行 VCUG 检查时盆腔段最宽处输尿管的直径<sup>[4]</sup>。按照 (年龄 + 1) ×

30 mL 计算膀胱容量, VCUG 检查时, 未达到计算膀胱容量时发生的 VUR 为未充盈期反流, 达到计算膀胱容量后发生的 VUR 为充盈期反流, 排尿时发生的反流为排尿期反流。

#### 三、统计学分析

采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析和处理。对于计量资料首先进行正态分布检验, 符合正态分布的数据采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的数据采用 Mann-Whitney U 检验。对于计数资料采用卡方和 Fisher 精确概率法。比较两组间各相关因素是否存在统计学差异, 进行单因素分析, 并将以上因素中有意义的变量纳入到多因素 Logistic 回归分析 (纳入标准  $\alpha = 0.05$ , 排除标准  $\beta = 0.10$ ), 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结果

#### 一、影响 VUR 手术干预的单因素分析

手术组和对照组输尿管直径分别为 (11.45 ± 2.90) mm 和 (6.08 ± 2.56) mm, 差异有统计学意义 ( $t = 7.87, P = 0.00$ ); 手术组和对照组术前肾功能损伤重侧肾脏分肾功能分别为 (30.53 ± 10.87)% 和 (37.69 ± 9.17)%, 差异具有统计学意义 ( $t = -2.55, P = 0.01$ )。手术组和对照组产前发现肾积水 ( $\chi^2 = 12.70, P = 0.00$ )、反流发生的时机 ( $\chi^2 = 16.89, P = 0.00$ )、是否高级别反流 ( $\chi^2 = 39.25, P = 0.00$ ) 的构成比具有统计学差异。

对于两组患儿的首次发病年龄、身高、体重、VUR 是否为双侧、是否因泌尿系感染发现患病等资料的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具体结果详见表 1A 和表 1B。

#### 二、影响 VUR 手术干预的多因素分析

以单因素分析中有统计学意义的 6 个变量为自变量, 以 VUR 患儿是否手术治疗为因变量, 进行二元 Logistic 回归。具体赋值方法见表 2。多因素 Logistic 回归分析发现是否高级别反流和输尿管直径是 VUR 患儿手术治疗的独立危险因素。高级别反流

表 1A 影响 VUR 手术干预的单因素分析 (连续变量)

Table 1A Univariate analysis for the relevant factors of surgical intervention (continuous variables)

分组	身高 [ $(\bar{x} \pm s)$ , cm]	体重 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , kg]	年龄 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 月]	输尿管直径 [ $(\bar{x} \pm s)$ , mm]	肾功能损伤重侧 DRF [ $(\bar{x} \pm s)$ , %]
手术组	87.73 ± 22.23	12(9.00, 16.50)	8.5(5.00, 36.75)	11.45 ± 2.90	30.53 ± 10.87
对照组	95.33 ± 25.81	15(9.60, 22.00)	14.5(5.00, 47.00)	6.08 ± 2.56	37.69 ± 9.17
<i>t</i> 值	-1.10	-1.25	-0.82	7.87	-2.55
<i>P</i> 值	0.28	0.21	0.41	0.00	0.01

表 1B 影响 VUR 手术干预的单因素分析(分类变量)

Table 1B Univariate analysis for the relevant factors of surgical intervention(categorical variables)

分组	性别		侧别		产前发现肾积水		因 UTI 发现患病		高级别反流		反流发生时期		
	男	女	双侧	单侧	是	否	是	否	是	否	排尿期	充盈期	未充盈期
手术组	18	6	16	8	16	8	17	7	21	3	2	4	18
对照组	30	30	29	31	14	46	49	11	9	51	3	39	18
$\chi^2$ 值	4.38		2.32		12.70		1.09		39.25		16.89		
P 值	0.04		0.13		<0.001		0.30		<0.001		<0.001		

表 2 VUR 患儿需手术治疗相关因素分析研究的变量和赋值

Table 2 Value assignment of the relevant factors for surgical intervention

变量	赋值方法
性别	“男”=1 “女”=0
产前发现肾积水	“是”=1 “否”=0
反流发生的时期	“排尿期”=1 “充盈期”=2 “未充盈期”=3
输尿管末端直径(mm)	客观值
分肾功能(%)	客观值
反流度数	“Ⅰ~Ⅲ度”=0 “Ⅳ~Ⅴ度”=1

患儿是低级别反流患儿手术风险的 35.70 倍;输尿管直径每增加 1 mm, VUR 患儿手术的风险增加

表 3 VUR 患儿手术治疗相关因素的 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate analyses of the relevant factors for surgical intervention

	B	Wals	Sig.	Exp(B)	95% CI	
					下限	上限
性别	0.426	0.088	0.766	1.530	0.092	25.370
产前发现肾积水	1.200	0.713	0.398	3.319	0.205	53.756
反流发生的时机	-	0.532	0.767	-	-	-
	充盈期	-1.104	0.127	0.331	0.001	143.830
	未充盈期	-2.086	0.427	0.124	0.000	64.660
分肾功能	-0.093	1.647	0.199	0.912	0.791	1.050
输尿管直径	0.82	7.78	0.005	2.26	1.27	4.00
是否高级别反流	3.58	7.72	0.005	35.70	2.87	444.77

## 讨论

VUR 的临床表现和预后差异较大,一些患儿无临床症状,可自愈,无肾脏瘢痕形成;而一些患儿表现为反复 UTI,导致肾脏瘢痕形成,甚至终末期肾病,因此, VUR 患儿的诊断和治疗一直存在争议<sup>[5,6]</sup>。在过去数十年中, VUR 的治疗已经从积极的外科手术干预转为更保守的治疗。是否手术治疗 VUR 是相当复杂的,有时甚至与外科医生及家长

2.26 倍,见表 3。利用输尿管末端直径这一指标预测 VUR 患儿是否需要手术,制作 ROC 曲线,曲线下最大面积 0.93,最佳值为 7.65 mm,灵敏度为 95.8%,特异度为 79.5%。见图 1。

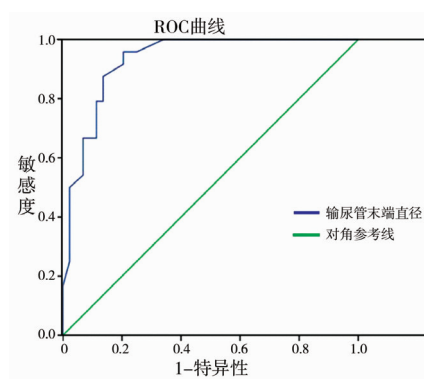


图 1 输尿管远端直径预测 VUR 患儿行手术干预的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve for distal ureteral diameter and surgical intervention

的偏好有关。因此我们设计了本研究,旨在探索预测 VUR 患儿行手术干预的危险因素。

曾有国外研究报道过 VUR 手术治疗的危险因素。Szymanski 等<sup>[2]</sup>统计了 1996~2005 年 3 378 例 VUR 患儿的临床资料,其中 1 364 例患儿进行了手术治疗,手术率为 36.4%,纳入指标包括性别、年龄、是否存在肾积水、是否为双侧 VUR 和反流级别,发现连续预防性使用抗生素治疗期间发生的 UTI、VUR 病程超过 3 年未缓解、肾功能下降是进行手术治疗的风险因素。以往研究认为,发热性 UTI 是手

术干预 VUR 的风险因素<sup>[7,8]</sup>。本研究中最初也设置了发热性 UTI 次数作为研究指标,但在电话随访时发现多数家长对患儿发热性 UTI 发作次数说明不清,可能与患儿长期反复泌尿系统感染有关,甚至部分患儿因为最初内科抗感染治疗并不规范,每次抗感染治疗不彻底,未告知家长患儿需连续预防性使用抗生素,导致 UTI 迁延不愈,甚至有些患儿1个月内发热性 UTI >3次,每次抗生素治疗2周或以上,但停药不足1周再次发生 UTI,因此,计算泌尿系统感染次数非常困难。故本研究只选取了是否因发热性 UTI 发现 VUR 这一变量,而没有统计发热性 UTI 的次数。

本研究单因素分析发现 VUR 患儿肾功能下降是手术干预的危险因素,这与之前的研究结果一致<sup>[2]</sup>。除了 VUR 影响胎儿期肾脏发育,导致肾功能下降之外,更有可能与反复发生发热性 UTI,导致肾盂肾炎,肾脏瘢痕形成,从而影响肾脏功能和肾脏发育。这说明治疗 VUR 的现状存在不足。多数 VUR 的初次临床表现是 UTI,由于基层医院治疗 UTI 不规范,并没有行连续预防性使用抗生素治疗的观念,也无患儿多次 UTI 需要进行 VCUG 和肾脏核素检查的观念,导致很多 VUR 患儿到大型医疗中心就诊时已发生多次发热性 UTI,造成肾脏瘢痕形成,肾功能下降。若能早期进行连续预防性使用抗生素治疗,可减少发热性 UTI 的发作次数,从而避免肾功能下降。另外,一些患儿家长由于文化程度的差别,对连续预防性使用抗生素的重视程度不够,依从性差,从而导致 VUR 患儿发生反复发热性 UTI。

既往研究发现女性是患儿需要手术干预的危险因素<sup>[9]</sup>,Szymanski 等<sup>[2]</sup>研究也发现对于连续预防性使用抗生素治疗期间发生 UTI 的患儿,性别是唯一预测手术风险的因素。单因素分析中,本研究发现性别是 VUR 患儿行手术干预的因素,这可能与男童存在生理性包茎,增加排尿阻力,且包皮可能增加尿道周围致病菌聚集,容易引起发热性 UTI,从而导致手术风险增加。对于 VUR 患儿进行包皮环切可能会降低患儿 UTI 的风险<sup>[10]</sup>。但经多因素回归分析后发现性别不是 VUR 患儿行手术干预的危险因素,可能与本组病例数较少有关,需要继续跟踪随访 VUR 患儿,扩大样本量来进一步验证。

Szymanski 等<sup>[2]</sup>还发现对于肾功能下降的患儿,产前存在肾积水是预测手术干预的危险因素。单因素分析中也发现:产前发现肾积水是 VUR 患儿需要手术干预的危险因素,与既往研究结果类似<sup>[11]</sup>。

考虑与产前超声发现输尿管扩张和肾积水的患儿通常反流程度较重有关。对于这一类患儿在发生初次 UTI 时建议完善 VCUG 和肾脏核素检查,VCUG 可以明确有无 VUR,早期行连续预防性使用抗生素治疗和包皮环切术治疗以减少发热性 UTI 的可能,同时可以得到 VUR 患儿肾脏功能的基线资料,对是否产生了新生肾脏瘢痕或 VUR 造成肾功能下降能够做出更好的评估<sup>[5,6]</sup>。

除以上临床资料相关的风险因素外,一些研究还选取了一些影像学资料指标进行分析。Pankaj 等<sup>[12]</sup>总结了2005—2014年1474例 VUR 患儿的临床资料,选取了573例Ⅲ度或Ⅲ度以上 VUR 患儿进行研究,又排除了104例存在其他先天畸形的患儿,共469例原发性 VUR 患儿纳入研究。除临床特征方面的风险因素外,该研究选取了反流在充盈期和排尿期的特点,以及便秘导致的排尿功能障碍等进行分析。Pankaj 等<sup>[12,13]</sup>研究认为充盈期反流较排尿期反流需要手术干预的风险更大。本研究中也分析了 VCUG 中反流的特点,单因素分析中发现若 VUR 发生在未充盈期是需要手术干预的危险因素,这与 Pankaj 等研究观点不完全相同。但在多因素分析后该指标变得无统计学差异,考虑需要扩大样本量才能得出准确的结果。另外,本研究是回顾性分析了 VCUG 的影像学结果,部分影像学报告没有准确描述反流发生的时机,造成回顾性偏倚,这一因素也会影响最终的结果。

Arlen 等<sup>[14]</sup>研究发现输尿管直径可以预测 VUR 可否自发缓解。Pankaj 等<sup>[12]</sup>研究也发现输尿管直径是 VUR 患儿需要手术干预的危险因素,同时绘制了 ROC 曲线,得到了最佳临界值是 0.75 cm。这一结论与本研究结论类似,经单因素和多因素分析发现患儿输尿管盆腔段的直径是 VUR 手术干预的危险因素,也绘制了 ROC 曲线,本研究的临界值是 7.65 mm,灵敏度为 95.8%,特异度为 79.5%,这说明盆腔段输尿管直径达到 7.65 mm 以上的 VUR 患儿中 95.8%的需要手术干预,但盆腔段输尿管直径 <7.65 mm 的患儿 79.5%的不需要手术干预。因此,这一结果只能提示临床医生:对于盆腔段输尿管直径 >7.65 mm 的 VUR 患儿应规律治疗、严密监测,以减少肾功能损伤。

以往的观点认为存在 BBD 的患儿 VUR 自发缓解可能性小,因此增加了其手术风险<sup>[5]</sup>。但 Pankaj 等<sup>[12]</sup>研究发现排尿功能障碍并不是 VUR 开放手术的危险因素。本研究最初也纳入了尿流动力学检

查指标,发现很多 VUR 患儿存在膀胱逼尿肌括约肌不协调,但因为保守治疗患儿行尿流动力学检查的比例过低,所以在单因素分析中并没有得出有统计学意义的结果,最终将这一指标删除未进行统计。今后我们需要在诊断 VUR 的患儿中完善尿流动力学检查,以期更好地分析 VUR 患儿行手术干预的危险因素。

本研究存在较多局限性,首先本研究为回顾性研究,患儿存在长期反复泌尿系感染,患儿家长对患儿初次发病时年龄及感染次数回忆不清,存在回顾性偏倚。此外,还有一些拒绝提供患儿信息以及电话失访的病例未纳入研究;今后应完善 VUR 患儿的前瞻性队列研究,与小儿内科合作加强 VUR 相关数据采集和跟踪随访,以期得到更准确的结果。最后,本研究为单中心的术后随访研究,患儿数量有限,需联合国内多中心进行临床研究以进一步探讨 VUR 患儿手术的相关因素。

### 参考文献

- Nordenström J, Sjöström S, Sillén U, et al. The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage [J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(2):146-154. DOI:10.1016/j.jpuro.2016.12.023.
- Szymanski KM, Oliveira LM, Silva A, et al. Analysis of indication for ureteral reimplantation in 3738 children with vesicoureteral reflux; a single institutional cohort [J]. *J Pediatr Urol*, 2011, 7(6):601-610. DOI:10.1016/j.jpuro.2011.06.002.
- 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.
- Arlen AM, Leong T, Guidos PJ, et al. Distal Ureteral Diameter Ratio is Predictive of Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection [J]. *J Urol*, 2017, 198(6):1418-1423. DOI:10.1016/j.juro.2017.06.095.
- 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.
- Stein R, Dogan HS, Hoebek P, et al. Urinary tract infections in children; EAU/ESPU guidelines [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(3):546-558. DOI:10.1016/j.eururo.2014.11.007.
- Szlyk GR, Williams SB, Majd M, et al. Incidence of new renal parenchymal inflammatory changes following breakthrough urinary tract infection in patients with vesicoureteral reflux treated with antibiotic prophylaxis; evaluation by 99M technetium dimercaptosuccinic acid renal scan [J]. *J Urol*, 2003, 170(4 Pt 2):1566-1568; discussion 1568-1569. DOI:10.1097/01.ju.0000085962.68246.ce.
- Puri P, Kutasy B, Colhoun E, et al. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as firstline treatment in 1551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux [J]. *J Urol*, 2012, 188(4 Suppl):1485-1489. DOI:10.1016/j.juro.2012.02.023.
- Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, et al. Gender and vesicoureteral reflux; a multivariable analysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(4):510-516. DOI:10.1007/s00467-006-0011-z.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys; a systematic review of randomised trials and observational studies [J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(8):853-858. DOI:10.1136/adc.2004.049353.
- 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.
- Dangle PP, Ayyash O, Bandari J, et al. Clinical and Radiological Risk Factors Predicting Open Surgical Repair in Pediatric Patients With Dilating Vesicoureteral Reflux [J]. *Urology*, 2017, 99:203-209. DOI:10.1016/j.urology.2016.06.014.
- Arlen AM, Garcia-Roig M, Weiss AD, et al. Vesicoureteral reflux index: 2-institution analysis and validation [J]. *J Urol*, 2016, 195(4 Pt 2):1294-1299. DOI:10.1016/j.juro.2015.03.094.
- Arlen AM, Kirsch AJ, Leong T, et al. Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux [J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(4):383.e1-383.e6. DOI:10.1016/j.jpuro.2017.01.012.

(收稿日期:2019-09-19)

**本文引用格式:**刘鑫,刘舸,杨屹.儿童原发性膀胱输尿管反流手术干预的相关因素分析[J].临床小儿外科杂志,2019,18(10):830-834. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.006.

**Citing this article as:** Liu X, Liu G, Yang Y. Predictive factors and optimal timing for surgical repair in children with primary vesicoureteral reflux [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(10):830-834. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.006.