

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.003

论著·临床研究

138例儿童膀胱输尿管反流的随访观察

林洪洲 朱奇凡 杨青 庄捷秋

(温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童肾内科, 浙江温州 325000)

[摘要] **目的** 探讨儿童膀胱输尿管反流的远期预后。**方法** 回顾性分析2005年11月至2017年3月首次确诊为膀胱输尿管反流、予以内科保守治疗且行定期随访的138例患儿(反流输尿管218支)的临床资料。根据初始反流级别分为低级别组(I~III级, 141支)和高级别组(IV~V级, 77支), 比较两组临床资料及随访结果。**结果** 138例入组患儿中, 男82例, 女56例。患儿确诊时年龄31d至10岁(中位年龄8个月); 随访时间8个月至7年(中位数1.4年)。确诊时高级别组尿液N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶、尿液微量白蛋白、尿液免疫球蛋白G水平显著高于低级别组($P<0.05$)。存在反流的218支输尿管中, 随访中反流级别降低有132支(60.6%, 其中完全消失74支), 级别不变43支, 级别加重43支。其中低级别组完全缓解率高于高级别组(41.1% vs 19.5%, $P=0.001$), 反流完全缓解时间亦短于高级别组($P=0.002$)。**结论** 大部分膀胱输尿管反流患儿的反流级别在随访过程中可降低, 甚至达到完全消失, 其中低级别反流患儿的转归优于高级别。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 1069-1072]

[关键词] 膀胱输尿管反流; 预后; 随访; 儿童

Long-term prognosis of vesicoureteral reflux: a follow-up observation of 138 children

LIN Hong-Zhou, ZHU Qi-Fan, YANG Qing, ZHUANG Jie-Qiu. Department of Pediatric Nephrology, Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China (Zhang J-Q, Email: zjq200506@126.com)

Abstract: Objective To study the long-term prognosis of vesicoureteral reflux in children. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 138 children (218 ureters with reflux) who were diagnosed with vesicoureteral reflux for the first time from November 2005 to March 2017 and received medical treatment and regular follow-up. According to the initial grade of reflux, the ureters with reflux were divided into a low-grade group (141 ureters, grade I-III) and a high-grade group (77 ureters, grade IV-V), and the two groups were compared in terms of clinical data and follow-up results. **Results** Among the 138 children, there were 82 boys and 56 girls. Their age ranged from 31 days to 10 years at the time of confirmed diagnosis, with a median age of 8 months. The follow-up time ranged from 8 months to 7 years, with a median follow-up time of 1.4 years. At the time of confirmed diagnosis, the high-grade group had significantly higher levels of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase, urinary microalbumin and urinary immunoglobulin G than the low-grade group ($P<0.05$). Among the 218 ureters with reflux, 132 (60.6%) achieved a reduction in the grade of reflux (among which 74 achieved complete disappearance of reflux), 43 had no change in the grade of reflux, and 43 had an increase in the grade of reflux. Compared with the high-grade group, the low-grade group had a significantly higher complete remission rate (41.1% vs 19.5%, $P=0.001$) and a significantly shorter time to complete remission of reflux ($P=0.002$). **Conclusions** Most children with vesicoureteral reflux can achieve a reduction in the grade of reflux or even complete disappearance of reflux during follow-up, and the children with low-grade reflux have better prognosis than those with high-grade reflux. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(11): 1069-1072]

Key words: Vesicoureteral reflux; Prognosis; Follow-up; Child

[收稿日期] 2019-06-24; [接受日期] 2019-09-05

[作者简介] 林洪洲, 男, 硕士, 医师。

[通信作者] 庄捷秋, 女, 主任医师。Email: zjq200506@126.com。

膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 可能与膀胱或者下尿路的异常有关。约 1%~2% 的健康儿童人群罹患该疾病, 尿路感染儿童中该病的发生率可达 30%~40%^[1]。VUR 及其可能带来的反复的尿路感染可导致肾脏功能恶化及肾瘢痕形成^[2]。对于 VUR, 临床上有内科保守、开放性手术、腔镜下手术及最近较为热门的机器人协助下手术等治疗选择^[3]。但内科保守治疗可能出现肾功能持续恶化, 而外科手术又存在手术风险及二次手术的可能, 这一两难的状况使得临床上对治疗策略的选择存在一定的困难^[4]。本研究观察了 VUR 患儿在确诊后数年的随访结果, 研究其转归情况, 希望为临床诊治策略选择提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2005 年 11 月至 2017 年 3 月在我院初次因尿路感染住院并确诊为 VUR 的 138 例患儿的临床资料。尿路感染、VUR 的诊断参照文献^[5], 并均经内科保守治疗 (单纯使用口服抗生素预防尿路感染复发), 且随访至 2018 年 12 月。所有患儿入院后尿路感染诊断明确时, 均行泌尿系造影发现 VUR; 排除合并严重合并症及资料不完整者, 排除经手术治疗痊愈者。本研究符合医学伦理要求, 且患儿家属知情同意。

1.2 资料收集

收集患儿临床资料, 包括年龄、初次发病时热程、体温峰值、实验室检查结果 [血 C 反应蛋白、尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶 (NAG)、尿 β2 微球蛋白、尿白蛋白、尿液 IgG、尿液 α1 微球蛋白]、尿液转铁蛋白、泌尿系统超声检查结果、双肾核素显像检查结果及膀胱输尿管反流情况等。并跟踪记录输尿管反流转归情况。

1.3 VUR 的诊断

通过排泄性膀胱尿路造影 (voiding

cystourethrogram, VCUG) 进行确诊, 选用碘佛醇注射液作为造影剂。VCUG 检查前导尿, 将碘佛醇注射液稀释 2~3 倍, 根据公式估计膀胱容量, 通过导尿管注入估计容量 40 mL 碘佛醇稀释液到膀胱, 观察膀胱充盈后摄片, 拔出导尿管后排尿时再次摄片。VUR 级别根据国际 VUR 影像学诊断分级系统进行分级^[6]。I 级表示尿液反流仅限于输尿管; II 级表示尿液反流至输尿管、肾盂、肾盏, 但无扩张, 肾盏穹窿正常; III 级表示输尿管轻中度扩张和 / 或扭曲, 穹窿无或轻度变钝; IV 级表示输尿管中度扩张和扭曲, 肾盂中度扩张, 穹窿角完全消失, 但大部分肾盏保持乳头压痕; V 级表示输尿管严重扩张和扭曲, 肾盂严重扩张, 肾盏乳头压痕消失。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

符合纳入标准的患儿 138 例, 其中男 82 例, 女 56 例。确诊时年龄最小 31 d, 最大 10 岁 (中位年龄 8 个月)。随访时间 8 个月至 7 年 (中位数 1.4 年)。82 例男性患儿中, 单侧反流 37 例 (45%); 56 例女性患儿中, 单侧反流 21 例 (38%)。男女孩童单侧反流构成比的比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.793, P = 0.373$)。确诊时血 C 反应蛋白、尿液 NAG、尿液 β2 微球蛋白、尿液白蛋白、尿液 IgG、尿液 α1 微球蛋白等指标在男女孩童之间差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 男女孩童相关实验室检查结果的比较 [$M (P_{25}, P_{75})$, mg/L]

组别	例数	血 C 反应蛋白	尿 NAG	尿 β2 微球蛋白	尿白蛋白	尿 IgG	尿 α1 微球蛋白
男童	82	75.3(22.0, 123.0)	10.6(5.8, 15.4)	160.0(67.7, 521.3)	4.6(2.3, 9.8)	0.0(0.0, 3.4)	0.0(0.0, 5.8)
女童	56	65.3(28.7, 113.8)	7.9(5.0, 16.8)	144.0(60.0, 393.0)	4.9(2.3, 22.4)	0.0(0.0, 4.0)	0.0(0.0, 10.7)
Z 值		-0.494	-0.422	-0.479	-0.855	-0.716	-0.995
P 值		0.621	0.673	0.632	0.393	0.474	0.320

注: [NAG] N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶; [IgG] 免疫球蛋白 G。

2.2 实验室检查结果

存在反流的输尿管共 218 支，根据初始反流级别分为低级别组（I ~ III 级，141 支）和高级别组（IV ~ V 级，77 支）。男童高级别反流输尿管支数比例（53/127，41.7%）高于女性

（24/91，26.4%），差异有统计学意义（ $\chi^2=5.474$ ， $P=0.019$ ）。高级别反流组尿 NAG、尿白蛋白、尿 IgG 含量高于低级别反流组，差异具有统计学意义，见表 2。

表 2 高级别反流组与低级别反流组相关实验室检查结果的比较 [M (P₂₅, P₇₅), mg/L]

组别	例数	血 C 反应蛋白	尿 NAG	尿 β_2 微球蛋白	尿白蛋白	尿 IgG	尿 α_1 微球蛋白
低级别组	141	66.0(22.5, 104.0)	7.9(3.7, 13.7)	122.0(60.0, 496.0)	3.5(0.0, 6.2)	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 4.8)
高级别组	77	68.0(33.1, 127.0)	11.0(6.2, 19.9)	165.4(60.7, 508.6)	5.4(2.8, 16.7)	0.0(0.0, 4.2)	0.0(0.0, 9.4)
Z 值		-0.821	-2.719	-1.149	-2.224	-2.321	-1.468
P 值		0.411	0.007	0.250	0.026	0.020	0.142

注：[NAG] N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶；[IgG] 免疫球蛋白 G。

2.3 超声检查情况

存在反流的 218 支输尿管中，共 94 支输尿管同侧存在肾积水、集合系统分离、输尿管扩张等异常，其中高级别组超声检查发现其异常率（48/77，62.3%）高于低级别组（46/141，32.6%），两者差异具有统计学意义（ $\chi^2=17.928$ ， $P<0.001$ ）。

2.4 肾核素显像情况

118 例患儿（反流输尿管 188 支）进行了肾核素显像检查，异常率为 75.5%（142/188），其中高级别组同侧核素显像异常率（58/70，82.9%）与低级别组（84/118，71.2%）比较差异无统计学意义（ $\chi^2=3.238$ ， $P=0.072$ ）。

2.5 随访情况

随访中反流级别自发性降低有 132 支（60.6%，其中完全消失 74 支），级别不变 43 支，级别加重 43 支。低级别组完全缓解率高于高级别组，差异具有统计学意义（ $P=0.001$ ）。低级别组反流完全缓解时间亦短于高级别组（ $P=0.002$ ）。见表 3。

表 3 高级别反流组与低级别反流组缓解情况

组别	例数	完全缓解 [例 (%)]	反流完全缓解时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]
低级别反流组	141	58(41.1)	469(381,769)
高级别反流组	77	15(19.5)	1145(746,1669)
χ^2/Z 值		10.485	-3.145
P 值		0.001	0.002

男童与女童反流完全缓解率差异无统计学意义 [33.9%（43/127）vs 33.0%（30/91）； $\chi^2=0.019$ ， $P=0.891$]。低级别反流组内男女儿童

反流完全缓解率差异无统计学意义（41.9% vs 40.3%， $\chi^2=0.037$ ， $P=0.848$ ），高级别反流组内男女儿童反流完全缓解率差异亦无统计学意义（22.6% vs 12.5%， $\chi^2=1.083$ ， $P=0.298$ ）。

3 讨论

VUR 为儿童常见的尿路畸形，可导致泌尿系统感染反复发生。各种原因影响输尿管膀胱连接处的瓣膜作用可出现原发性 VUR，如输尿管在膀胱内移行段过短、输尿管进入膀胱的夹角；输尿管管口位置欠佳；膀胱三角区发育异常等^[7-8]。VUR 可导致反复的尿路感染，出现反流性肾病，最终有部分患儿可进展为终末期肾脏病^[11,9-10]。反流可导致肾脏组织不同程度的损伤，诱导炎症反应发生。尿 NAG 作为一种溶酶体酶，富集于近端小管上皮细胞内的溶酶体中，炎症反应侵犯近端肾小管上皮细胞时会迅速诱导溶酶体酶释放，尿 NAG 增加，特异性地反映肾组织损伤，是提示肾小管受损的灵敏指标。而当炎症反应破坏肾小球基底膜还会导致电荷屏障受损，从而使尿微量白蛋白、尿 IgG 漏出增加^[11-14]。本研究发现高级别反流组尿液中微量白蛋白、尿 NAG、尿 IgG 的含量显著高于低级别反流组，考虑与高级别反流对肾脏的损伤程度更为显著有关。另外，本研究发现超声异常可能与反流的级别存在一定的相关性，这与文献报道相符合^[15]。肾核素显像对于肾脏局部水肿及灌注不足较敏感，本研究显示肾核素显像异常率为 75.5%。文献报道急性期肾核素显像可

检测出约 50% 的上尿路感染，而其中 50% 的肾核素显像异常可进展为永久性肾瘢痕^[16]。限于随访期间家属对放射性检查的顾虑，部分患儿后期该项检查结果缺失。

本研究发现不同级别的 VUR 均可见不同程度的自发性缓解，但自发性缓解率与初始反流级别有关，初始反流级别越高，则自发性缓解率越低，但高级别反流仍有一定几率自发性缓解。既往研究发现，VUR 的自发性缓解取决于初始反流级别^[17-18]，本研究结果与之相符。但该研究同时发现男性更容易出现自发性缓解^[17-18]，与本研究结果男女儿童之间完全缓解率无差异不同，可能与研究对象年龄及人种不同有关。

综上所述，多数 VUR 患儿的反流级别在随访过程中可降低，甚至达到完全消失，其中低级别反流患儿的转归优于高级别，但均需要重视随访观察。尽管高级别 VUR 可能造成反流性肾病、终末期肾衰竭等可能，但本研究在最长达 7 年的随访观察中，儿童高级别的反流仍存在一定的自发性缓解几率，是尽早进行手术治疗以防止肾脏损害进行性加重，还是选择等待其自行缓解，这在临床上是一个两难的抉择，希望今后的循证学研究对此能有更为深入的解答。

[参 考 文 献]

- [1] Chesney RW, Carpenter MA, Moxey-Mims M, et al. Randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators[J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (Suppl 5): S233-S239.
- [2] Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(1): 54-61.
- [3] Timberlake MD, Peters CA. Current status of robotic-assisted surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in children[J]. *Curr Opin Urol*, 2017, 27(1): 20-26.
- [4] Tran GN, Bodapati AV, Routh JC, et al. Parental preference assessment for vesicoureteral reflux management in children[J]. *J Urol*, 2017, 197(3 Pt 2): 957-962.
- [5] 上海市儿科学会肾脏学组, 上海市小儿外科学会泌尿学组. 儿童尿路感染及原发性膀胱输尿管反流临床诊治的专家共识(2007 上海)[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(4): 273-275.
- [6] 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.
- [7] 季丽娜, 曹力, 陈大坤, 等. 膀胱输尿管反流高危患儿的临床和影像学检查结果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(4): 282-286.
- [8] Tullus K. Vesicoureteric reflux in children[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 371-379.
- [9] Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, et al. The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(1): e34-e45.
- [10] Woolf AS, Lopes FM, Ranjzad P, et al. Congenital disorders of the human urinary tract: recent insights from genetic and molecular studies[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 136.
- [11] 彭卫华, 陈凌舟, 许敏敏, 等. ANCA 相关性小血管炎肾损害患者尿液肾损伤生物标志物的检测及意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(10): 860-865.
- [12] 师小娜, 张碧丽. 生物学标志物联合检测在儿童尿路感染定位诊断中的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(5): 357-360.
- [13] Aregger F, Pilop C, Uehlinger DE, et al. Urinary proteomics before and after extracorporeal circulation in patients with and without acute kidney injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(3): 692-700.
- [14] Jiang S, Wang Y, Liu Z. The application of urinary proteomics for the detection of biomarkers of kidney diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 845: 151-165.
- [15] 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.
- [16] Kim D, Yoon HJ, Woo SH, et al. Development of visual scoring system with Tc-99m DMSA renal scintigraphy to predict the risk of recurrence of symptomatic urinary tract infections in pediatric patients[J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(9): 708-715.
- [17] 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.
- [18] 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.

(本文编辑: 邓芳明)