DOI:10.16016/j.1000-5404.201509001

抗生素预防儿童原发性膀胱输尿管反流尿路感染的 Meta 分析

魏 仪[1,2],吴盛德[1,2],王养才[1,3],林 涛[1,3],何大维[1,4],李旭良[1,3],刘俊宏[2,4],刘 星[1,4],华 燚[1,3],陆 鹏[1,4],张德迎[1,3],温 晟[3],魏光辉[1,2,3,4] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科[1],儿童发育疾病研究教育部重点实验室[2],儿科学重庆市重点实验室[3],重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地[4])

[**摘要**] **目的** 通过 Meta 分析,对预防性使用抗生素(continuous antibiotic prophylaxis,CAP)在预防儿童原发性输尿管反流尿路感染(urinary tract infection,UTI)的临床应用疗效性以及安全性进行分析。**方法** 检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库、PubMed、EMBASE、Ovid、Springer、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献光盘数据库(截止到 2015 年5 月)。评价文献质量用 Cochrane 协作网推荐的 Jadad 记分法,并用 RevMan5.1 软件进行分析。筛选出所有已发表的关于比较预防性抗生素与空白(或安慰剂)对照预防原发性输尿管反流尿路感染的随机、对照试验,观察的主要指标:复发性尿路感染发生率;次要指标:新肾脏瘢痕发生率。**结果** 8 项随机对照试验(抗生素组 828 例,对照组 811 例)纳入 Meta 分析,所有纳入文献均被评为 A 级质量。分析显示:①预防性使用抗生素组的尿路感染发生率明显降低($RR=0.69$,95% CI:0.56 ~ 0.86,$P<0.05$)。②对于Ⅰ ~ Ⅱ级反流的患儿,预防性使用抗生素可降低复发性尿路感染率($RR=0.57$,95% CI:0.37 ~ 0.87,$P<0.05$),对于Ⅲ ~ Ⅳ级反流的患儿,预防性使用抗生素可降低复发性尿路感染率($RR=0.76$,95% CI:0.59 ~ 0.96,$P<0.05$)。③5 篇对于不同干预因素下 UVR 患者肾脏瘢痕的情况进行了详细说明,原发性输尿管反流的患儿预防性使用抗生素对肾脏瘢痕出现的影响无意义($RR=1$,95% CI:0.61 ~ 1.64,$P>0.05$)。**结论** 不论是对低等级还是高等级的反流,持续抗生素使用能有效预防原发性膀胱输尿管反流的尿路感染发生,对于肾脏瘢痕的发生没有显著意义。

[**关键词**] 泌尿道感染;原发性膀胱输尿管反流;抗生素预防感染;肾盂肾炎;儿童
[**中图法分类号**] R726.93; R726.941; R978.1 [**文献标志码**] A

Antibiotic prophylaxis for febrile urinary tract infections in children with primary vesicoureteral reflux: a meta-analysis

Wei Yi[1,2], Wu Shengde[1,2], Wang Yangcai[1,2], Lin Tao[1,3], He Dawei[1,4], Li Xuliang[1,3], Liu Junhong[2,4], Liu Xing[1,4], Hua Yi[1,3], Lu Peng[1,4], Zhang Deying[1,3], Wen Sheng[3], Wei Guanghui[1,2,3,4] ([1]Department of Urology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; [2]Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, [3]Chongqing Key laboratory of Pediatrics, [4]Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To assess the effectiveness and safety of continuous antibiotic prophylaxis (CAP) in the prevention of urinary tract infection (UTI) for the children with vesicoureteral reflux (VUR) by meta analysis. **Methods** Computer retrieval was carried out in Cochrane library, PubMed, EMBASE, Ovid, Springer, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP database, WanFang Data, and China Biology Medicine disc (CBM) from establishment until May 2015 for randomized controlled trials (RCT)

[**基金项目**] 国家临床重点专科建设项目|国卫办医函[2013]544|;国家自然科学基金(81571425)
[**通信作者**] 吴盛德,E-mail: wu-sd@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151230.1138.002.html(2015-12-30)

about UTI prevention by comparing CAP and no agent/placebo. The quality of the literature was assessed with Jadad scale according to Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Meta-analysis was performed to the extracted data by statistical software Rev Man 5.1. The main indicator of observation was the incidence of recurrent urinary tract infections, and the secondary indicator was the new incidence of renal scars. **Results** There were 8 RCTs incorporated in this study, including 828 cases of antibiotic treatment group and 811 cases of control group. The meta-analyses showed ① The risk of febrile UTI was reduced in the CAP group of ($RR=0.69$, 95% CI: 0.56 ~ 0.86, $P<0.05$); ② CAP reduced the occurrence of febrile UTI in the children with VUR of grade Ⅰ ~ Ⅱ ($RR=0.57$, 95% CI: 0.37 ~ 0.87, $P<0.05$) and those of grade Ⅲ ~ Ⅳ ($RR=0.76$, 95% CI: 0.59 ~ 0.96, $P<0.05$); ③ Based on the 5 RCTs studying the occurrence of new renal scars in children with VUR, antibiotic treatment had no effect of the risk of new renal scars when compared with those receiving no agent/placebo ($RR=1$, 95% CI: 0.61 ~ 1.64, $P>0.05$). **Conclusion** Regardless of the grade of VUR, CAP exerts significant effect on the prevention of UTI, but has no effect on the occurrence of new renal scars in the children.

[**Key words**] urinary tract infections; primary vesicoureteral reflux; antibiotic prophylaxis; pyelonephritis; children

Supported by the National Clinical Key-discipline Construction Program of China (2013-544) and the National Natural Science Foundation of China (81571425). Corresponding author: Wu Shengde, E-mail: wu-sd@163.com

原发性膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)是一种常见的先天性尿路异常,其导致尿液从膀胱反流至输尿管以及肾脏,是尿路感染(urinary tract infection,UTI)、肾脏瘢痕的高危因素。目前对 VUR 的处理措施有众多争议[1-4],但保护肾脏功能,防止进展为肾盂肾炎仍是其治疗的主要目标。

婴儿不同等级的膀胱输尿管反流和儿童轻中度反流很早便采用了预防性抗菌药物[5]。但有试验表明抗生素的使用对于膀胱输尿管反流,尤其是低等级的反流并无益处,另外一些研究[6-9]表明抗生素能够防止肾脏进一步的损害,然而大部分实验设计并不完善,其研究的局限性限制了研究结论的临床应用[10-11]。近年来,国内外的专业机构及部门针对预防性使用抗生素对于保护儿童肾脏、预防肾脏瘢痕及新发肾盂肾炎是否有效建立了多组随机对照模型[6-9,12-15]。但不同等级的原发性输尿管反流患儿如何选择 CAP 仍然缺乏对应的系统性分析和评价。

本研究通过检索预防性使用抗生素治疗 VUR 的相关 RCT 文献,整理数据后进行 Meta 分析,对预防性使用抗生素治疗 VUR 的疗效性进行系统性的评价,为 VUR 的防治提供循证学证据,希望为临床工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

纳入同时满足下列所有标准的文献:①研究对象为确诊为原发性膀胱输尿管反流的患儿,每天服用抗生素,持续时间至少 2 个月,有比较预防性使用抗生素以及安慰剂/不治疗预防复发性尿路感染等方面疗效;②随机对照试验(RCT),准随机对照试验,随机双盲法,发表形式及语种均不受限制;③干预方式为预防性使用抗生素,但不在给药方式、给药剂量以及用药疗程等方面予以区分,对照组给予安慰剂或支持治疗;④各试验组均未使用会影响本研究结局指标的任何干扰措施。

1.2 排除标准

排除符合以下任意一条标准的研究:①术前预防性应用抗生素的患者;②非随机对照试验(病例对照试验、历史性对照试验甚至未设置对照的);③随机化方法使用不正确;④无此次 Meta 分析制定出需予以观察的主要、次要结局指标的。

1.3 文献检索策略

本研究主要通过检索电子期刊全文数据库以获得相关原始文献,包括 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库、PubMed、EMBASE、Ovid、Springer,以及中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和中国生物医学文献光盘数据库等,检索 2014 年 1 月前发表的相关随机对照试验。英语数据库检索词:Vesico-Ureteral Reflux, Vesico Ureteral Reflux, Vesicoureteral-Reflux, VesicoureteralReflux, Antibiotic Premedication 和 Antibiotic Prophylaxis。中文检索词:输尿管反流,VUR,抗生素,CAP,尿路感染,UTI。

1.4 文献质量评价方法

1.4.1 纳入和排除文献筛选、资料提取与质量评价

由两人按照纳入和排除标准独立完成文献筛选、资料提取和文献质量评价,如遇分歧则由第三方决定,若数据缺失则联系原始研究作者获得。

1.4.2 资料提取 ①一般信息;②纳入研究对象的一般情况;③干预措施;④需要予以观察的主要、次要结局指标。

1.4.3 临床试验质量评价 本研究评价纳入 RCT 所用到的是 Cochrane 协作网推荐的国际 Jadad 记分法,且为两名评价者各自独立完成,当两名评价者存在有意见不一致时,可以商讨或咨询第 3 人予以解决。具体评价方法如下:①选择偏倚(如何实施分配隐藏);②实施偏倚(如何对干预方法的实施者采取盲法);③失访偏倚(如何减少随机化后的排除或失访);④测量偏倚(如何实施对结局评价的盲法)。评价为 A 级的需同时达到以上所列四条标准要求,表明该研究存在各种偏倚可能性是最低;评价为 B 级的仅在上述四条标准中的任何一条或多条只为部分满足(或文献未提及),则此试验存在偏倚的可能性为中等;评价为 C 级的是在上述 4 条标准中任意一条或者多条完全不满足,则存在偏倚的可能性最大。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.1 软件完成此次 Meta 分析。首先采用 χ^2 检验进行异质性检验,显著水平设定为 $\alpha = 0.10$,当 $P \geqslant 0.10$,$I^2 < 50\%$,各项研究间具有统计学方面的同质性,可以采用固定效应模型进行分析;当 $P < 0.10$,$I^2 > 50\%$,各项研究间具有统计学方面的异质性,则需分析其异质性产生的来源,若不能用临床异质性和方法学异质性等来解释说明时,则需采用随机效应模型进行分析。若遇到 Meta 分析无法进行的部分,则可以采用描述性分析的方法。采用 Stata 进行 Bgger 检验、egger 检验进行发表偏倚的分析。计数资料用危险比/率比(*RR*)及其 95% *CI* 表示,计量资料用加权均数差(WMD)及其 95% *CI* 表示。

2 结果

2.1 筛选结果

截至 2015 年 5 月,初步检索总共获得相关文献 82 篇,阅读文题及其提要之后 8 篇文献被进一步选入,通过进一步仔细阅读全文、分析其研究方法,按照制定的纳入及排除标准,最后确定了 8 项随机对照试验被纳入。8 项 RCT 中共纳入预防性抗生素组 828 例,对照组 811 例被纳入。

2.2 纳入文献质量评价

8 项研究均为随机对照试验,并具体描述了随机化方法,均采取双盲法,均采取分配隐藏的方案,并对于失访及退出说明原因及合理解释。8 项 RCT 都描述了预防性使用抗生素组和对照组纳入对象的一些相关基本信息情况,其基本信息情况间差异无统计学意义,具有可比性;且 8 篇文献质量均评价为 A 级(表 1)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 两组复发尿路感染发生率比较 对所有纳入的 8 项 RCT 数据整合,患者总人数为 1 639 例,8 项 RCT 都有关于预防性使用抗生素组与对照组复发性尿路感染的报道,各项研究间的同质性较好,可以采用固定效应模型进行分析。在服用抗生素一组,复发性尿路感染或者肾盂肾炎的风险是 13.94%(115∶825),在对照组,复发性尿路感染或者肾盂肾炎的风险是 19.96%(162∶811)。通过 Meta 分析结果显示,*RR* = 0.69,95% *CI*:0.56 ~ 0.86,$P < 0.05$,此结果提示使用预防性使用抗生素可降低复发性尿路感染率(图 1)。

表 1 纳入 8 篇文献的一般情况

文献	*n*	干预方式(例)		结局指标	质量评价(分)				
		治疗组	对照组		随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	退出与失访	评价
Hari P12015[6]	93	47	46	尿路感染发生率	2	2	2	1	7
RIVUR Trial Investigators2014[7]	602	301	301	尿路感染发生率,肾脏瘢痕	2	2	2	1	7
Brandström P12011[13]	137	69	68	尿路感染发生率,肾脏瘢痕	2	2	1	1	6
Craig JC12009[8]	243	122	121	尿路感染发生率	2	2	2	1	7
Montini G12008[12]	128	82	46	尿路感染发生率,肾脏瘢痕	2	2	1	1	6
Pennesi M12008[9]	100	50	50	尿路感染发生率	2	2	1	1	6
Roussey-Kesler G12008[14]	223	102	121	尿路感染发生率	2	2	2	1	6
Garin EH12006[15]	113	55	58	尿路感染发生率	2	2	1	1	6

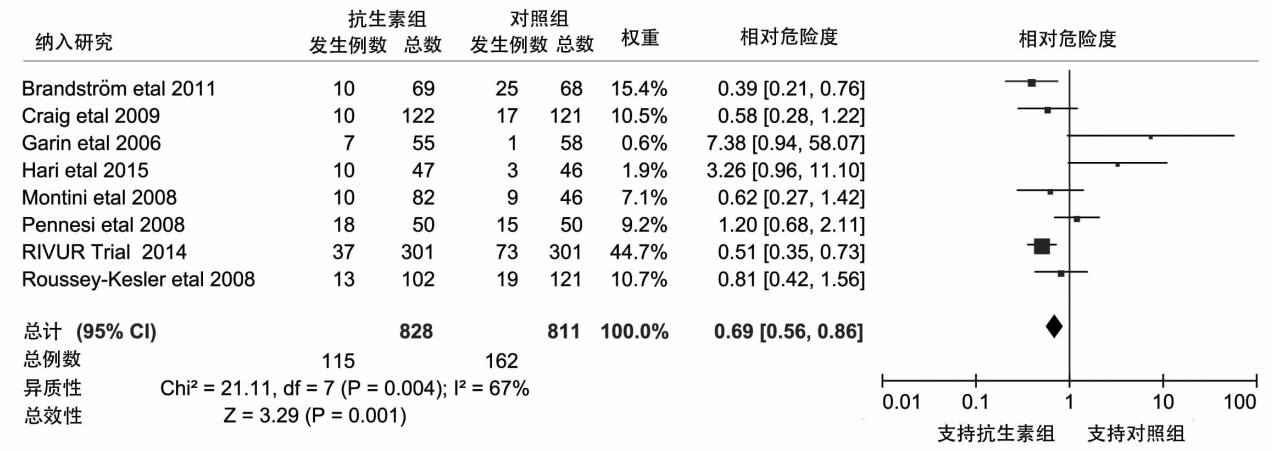


图 1 CAP 组与对照组患儿 UTI/肾盂肾炎复发率的对比

我们发现,纳入 Hari 等[6]以及 2005 年 Garin 等[15]这两篇文献的系统评价中,整体 $I^2=67\%$,$RR=0.69[0.56, 0.86]$ $P<0.05$,异质性较大,而排除两篇文献进一步分析后得出 $I^2=45\%$,同质性较好,且 $RR=0.60[0.48, 0.76]$, $P<0.05$。进一步分析后考虑相对其他 6 篇文章,该两篇文章中选取患儿年龄跨度过大(前者 1 ~ 12 岁,后者 1 ~ 18 岁),试验过程中抗生素的更换及复合使用都有可能是产生偏倚的原因。而对于入选 Meta 分析的研究分析,根据漏斗图以及 Stata 13.0 进行的 Bgger 检验得 Pr > |z| = 0.266,egger 检验中 Pr > |z| = 0.066,考虑可能不存在发表偏倚。

2.3.2 两组不同程度的输尿管反流复发尿路感染发生率比较亚组分析 在 Grade Ⅰ ~ Ⅱ 的患儿中,异质性检验各项研究间的同质性较好,进行 Bgger 检验得 Pr > |z| = 1.000,egger 检验中 Pr > |z| = 0.164,考虑可能不存在发表偏倚,可以采用固定效应模型进行分析。抗生素组中复发性尿路感染或者肾盂肾炎的风险是 6.87%(28∶407);对照组中复发性尿路感染或者肾盂肾炎的风险是 12.5%(51∶408)。通过 Meta 分析结果显示,$RR=0.57$,95% CI:0.37 ~ 0.87,$P<0.05$,此结果提示对于Ⅰ ~ Ⅱ级反流的患儿,使用预防性使用抗生素可降低复发性尿路感染率(图 3)。

在 Grade Ⅲ ~ Ⅳ的患儿中,异质性检验各项研究间的同质性较好,进行 Bgger 检验得 Pr > |z| = 0.536,egger 检验中 Pr > |z| = 0.245,考虑可能不存在发表偏倚,可以采用固定效应模型进行分析。抗生素组中复发性尿路感染或者肾盂肾炎的风险为 20.67%(87∶421);对照组中复发性尿路感染或者肾盂肾炎的风险是 27.54%(111∶403)。通过 Meta 分析结果显示,$RR=0.76$,95% CI:0.59 ~ 0.96,$P<0.05$,此结果提示对于Ⅲ ~ Ⅳ级的输尿管反流,预防性使用抗生素可降低复发性尿路感染率(图 2)。

2.3.3 不同干预下的原发性输尿管反流新肾脏瘢痕发生率比较亚组分析 在原发性输尿管反流的患儿中,7 篇 RCT 均进行了^{99m}锝-DMSA(Dimerca-pto-Succinic 二巯基丁二酸)的检查,以观察肾脏损伤的情况。其中 5 篇对于不同干预因素下 UVR 和 UVR 患者人数进行了详细叙述,异质性检验 $P>0.05$,$I^2=0\%$,各项研究间的同质性较好,进行 Bgger 检验得 Pr > |z| = 0.308,egger 检验中 Pr > |z| = 0.613,考虑可能不存在发表偏倚,可以采用固定效应模型进行分析。抗生素组中新瘢痕的风险是 5.56%(29∶522);对照组中新瘢痕出现的风险是 5.57%(29∶521)。通过 Meta 分析结果显示,$RR=1$,95% CI:0.61 ~ 1.64,$P>0.05$,此结果提示对于原发性输尿管反流的患儿,使用预防性使用抗生素对肾脏瘢痕出现的影响无意义(图 3)。

3 讨论

尿路感染的防治是困扰 VUR 治疗的一个重要因素[16],尽管 CAP 对于 VUR 防治的有效性仍缺乏高质量的证据支持,但预防性抗生素的使用早已被临床广泛应用[17]。欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology,EAU)最新的指南指出[18],预防性抗生素的使用等保守治疗就是为了防止发热性尿路感染,尿路感染一旦被控制,也就不会对肾脏继续造成伤害。为了验证预防性使用抗生素的有效性,出现了大批试验设计,但最初实验设计并不完善,其中大部分是非随机对照实验,少部分的随机对照实验得出的结论也引起了很大争议。因此,目前无论是对于抗生素是否有效,还是对于哪种程度的输尿管反流有效,不同学者持有不

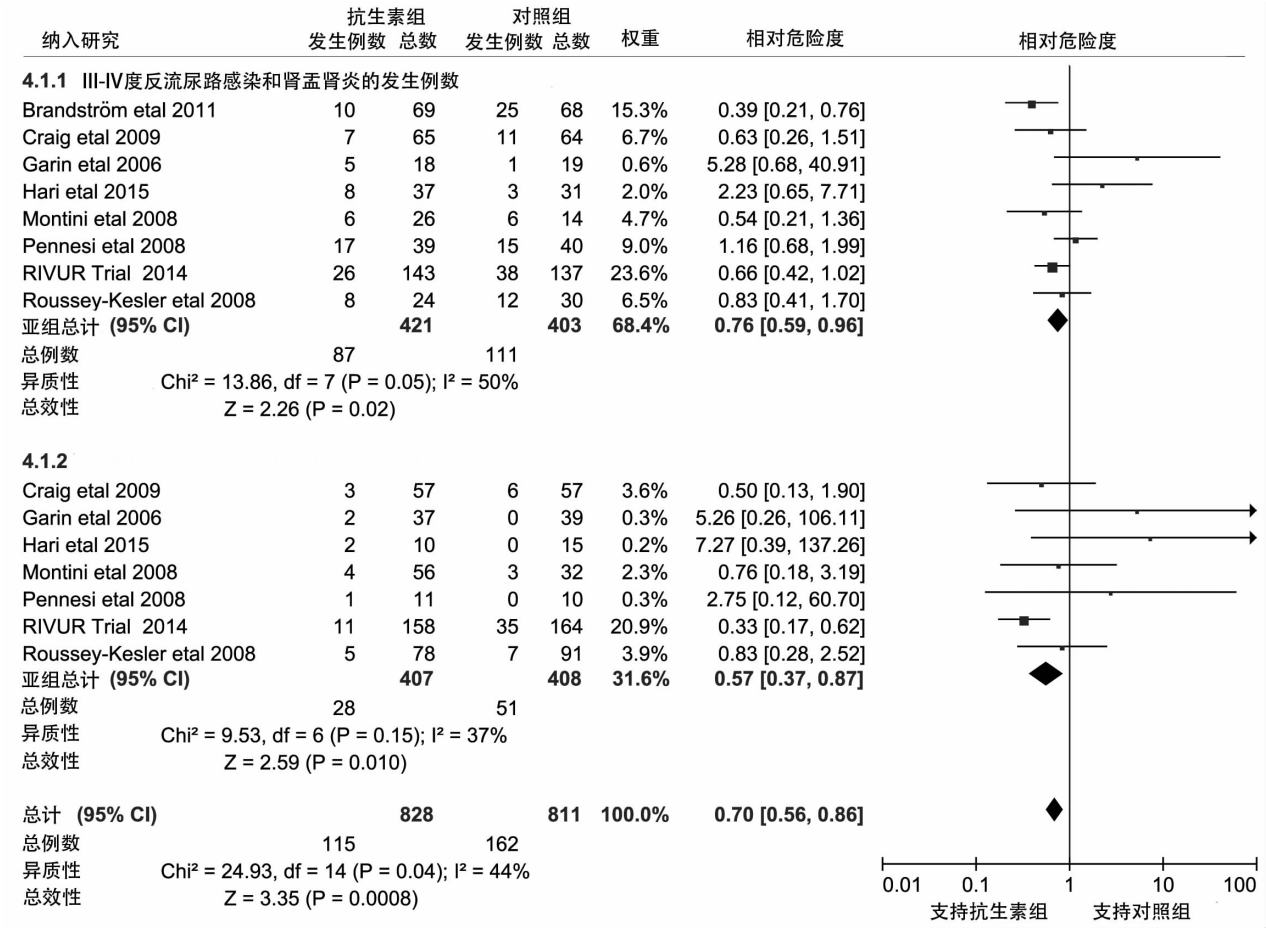


图 2 不同等级的输尿管反流在 CAP 组与对照组中 UTI/肾盂肾炎的复发率比较

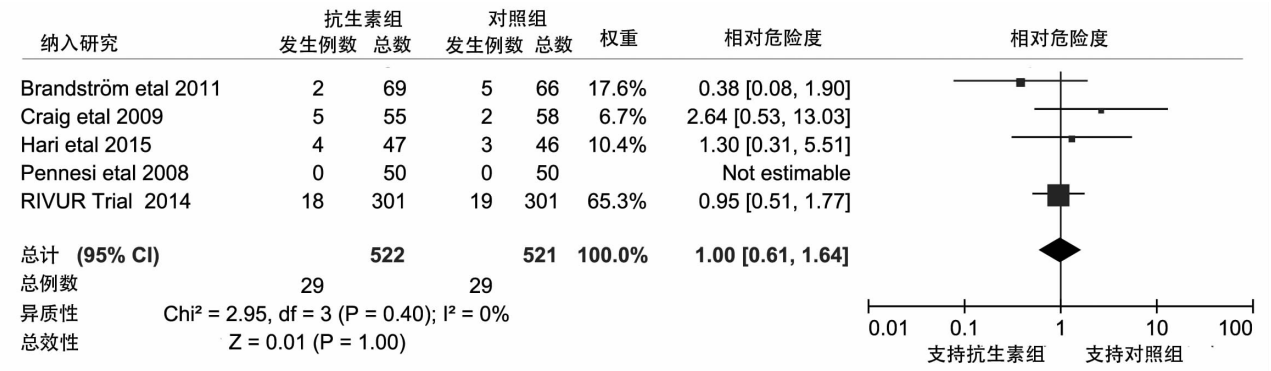


图 3 预防性抗生素组与对照组患儿肾脏新瘢痕出现率的比较

同的观点[10,15,19]。

欧洲泌尿外科学会认为纵然有很多学者怀疑 CAP 的有效性,尤其是对于Ⅰ~Ⅱ级的原发性膀胱输尿管反流,面对很多验证 CAP 对Ⅲ~Ⅳ反流的有效性实验,临床医师所能做的就是选择合适的反流患儿使用抗生素。

回顾性分析所检索到的所有关于预防性抗生素使用的 RCT,最早的是 2006 年 Garin 等[15]的研究。VUR 患儿被随机分配,接受或不接受抗生素预防,每 3 个月监测 1 次,一直持续 1 年,监测指标包括尿常规、肾脏超声扫描和排泄性尿路造影。研究结果发现,VUR 的反流程度对复发性尿路感染率、肾盂肾炎的发生率差异无统计学意义。整个研究设计存在诸多不足之处:①从其年龄分布来讲,Garin 整个试验中的患儿年龄跨度较大,相对 2008 Roussey-Kesler 等[14]选择的 1 个月到 3 岁的患儿,后者年龄更集中,不同年龄段肾脏、输

尿管发育情况所带来的偏差可能就更小。②纳入的标准也并非严格按照原发性输尿管反流的诊断,大量不存在反流患儿的纳入为后期分析增加了难度。③其中对于抗生素使用的更换也可能导致结果的分析需要更全面评估。

Pennesi 等[9]及 Montini 等[12]2008 年所报道的研究仍然存在这几个问题,缺乏安慰剂对照、纳入的患者筛选到最后比例过少,期间也使用了复方新诺明、复合阿莫西林-克拉维酸或多种抗生素同期给药。2009 年的 Craig[8]试验中患儿年龄跨度大,接受的药物除了复方磺胺甲恶唑亦有甲氧苄啶等,但其不同于前面试验在于有安慰剂对照,观察指标同样为 UTI,随访持续 12 个月后发现在抗生素组,尿路感染的绝对风险降低了 6 个百分点,证实了低剂量的抗生素使用可减少易感儿童尿路感染发生率。

2011 年瑞典科学家 Brandström[13]指出,他们将年龄在 1~2 岁的 VUR Ⅲ级或Ⅳ级的患者随机分为预防性抗生素治疗组(女性 86 例,男性 49 例),内镜下注射组或监督组,进行了长达 2 年的随访后发现在女孩中,预防性使用抗生素和内镜下注射能减少 UTI 复发率和新的肾损伤率。而治疗效果对于男孩没有并没有太大差异。

众多随机对照实验当中,样本量最大的为 RIVUR[7](Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux),这是一个跨越了多个中心的随机对照试验,其结果指出预防性使用抗生素能减少 UTI 的复发率,对于肾脏瘢痕未见明显作用。同样多个中心的研究导致抗生素的服用具有不确定性,并且样本量中的男女比例严重失衡,对于亚组的分析影响不可忽视。de-Bessa 等[20]在对前面 RCTs 总结分析中也提出类似的评估。

本文纳入的文章当中,最新的是 Hari 等[6]的研究。该机构以 UTI 和肾脏瘢痕为监测指标,对一批 1~12 岁的患儿进行了预防性使用抗生素与安慰剂的随机对照实验,发现对于Ⅰ~Ⅳ级的原发性输尿管反流,预防性使用抗生素会增加复发性 UTI 的风险。我们发现,纳入 Hari 等[6]以及 2005 年 Garin 等[15]这两篇文献的系统评价中,整体 $I^2=67\%$,$RR=0.69$(0.56, 0.86),$P<0.05$,而排除两篇文献进一步分析后得出 $I^2=45\%$,同质性较好,且 $RR=0.60$(0.48, 0.76),$P<0.05$。进一步分析考虑相对其他 6 篇文章,该两篇文章中选取患儿年龄跨度过大(前者 1~12 岁,后者 1~18 岁),试验过程中抗生素的更换及复合使用都有可能是产生偏倚的原因。而对于入选 Meta 分析的研究分析,根据漏斗图以及数据的 Bgger 检验和 egger 检验的结果,考虑可能不存在发表偏倚。

虽然此次研究中纳入的随机对照试验患儿普遍年龄跨度较大、大部分 RCT 对照组为单纯的空白对照,缺乏安慰剂对照、试验组抗生素并不单一,但结合以上的研究结果,我们分析得出对于原发性输尿管反流的患儿,无论反流等级,预防性使用抗生素对于预防复发性 UTI 是有效的。

抗生素使用对肾脏瘢痕发生发展的影响也是争论的热点,从无症状到肾脏瘢痕形成和严重的肾实质疾病、终末期疾病,如何有效介入很重要[21],大部分学者仍支持 CAP 对肾脏瘢痕并不会带来影响,我们严格筛选了 8 篇文献,其中给出肾脏瘢痕相关数据的文章有 7 篇,7 篇中分别给出 UVR 和非 UVR 瘢痕前后变化的有 5 篇,纳入后分析得出结果提示对于原发性输尿管反流的患儿,使用预防性使用抗生素对肾脏瘢痕出现的影响无意义。但该亚组的分析仍存在参考文献数不足等缺陷。

因此,仍需要设计更加严密的大规模多中心的随机对照试验来判断预防性使用抗生素对于减少原发性输尿管反流的患儿发热性 UTI 以及肾脏瘢痕作用,并对其临床使用的疗效进一步明确。本文纳入的 RCT 中出现耐药性尿路感染的复发也让我们不得不警惕抗生素使用带来的副作用,从而更好指导临床工作。

参考文献:

[1] 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

[2] Sargent M A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? [J]. Pediatr Radiol, 2000, 30(9): 587-593.

[3] Skoog S J, Peters C A, Arant B S Jr, *et al*. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis[J]. J Urol, 2010, 184(3): 1145-1151. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.066

[4] Pirker M E, Colhoun E, Puri P. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? [J]. J Urol, 2006, 176(4 Pt 2): 1842-1846. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.089

[5] Downs S M. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement[J]. Pediatrics, 1999, 103(4): e54.

[6] Hari P, Hari S, Sinha A, *et al*. Antibiotic prophylaxis in the

management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(3): 479-486. DOI: 10.1007/s00467-014-2943-z

[7] Hoberman A, Chesney R W, RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1072-1073. DOI: 10.1056/NEJMc1408559

[8] Craig J C, Simpson J M, Williams G J, *et al*. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children [J]. N Engl J Med, 2009, 361(18): 1748-1759. DOI: 10.1056/NEJMoa0902295

[9] Pennesi M, Travan L, Peratoner L, *et al*. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial[J]. Pediatrics, 2008, 121(6): e1489-e1494. DOI: 10.1542/peds.2007-2652

[10] Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts K B. 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] Mattoo T K. Evidence for and against urinary prophylaxis in vesicoureteral reflux[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(12): 2379-2382. DOI: 10.1007/s00467-010-1632-9

[12] Montini G, Rigon L, Zucchetta P, *et al*. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial[J]. Pediatrics, 2008, 122(5): 1064-1071. DOI: 10.1542/peds.2007-3770

[13] 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

[14] 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

[15] Garin E H, Olavarria F, Garcia-Nieto V, *et al*. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study[J]. Pediatrics, 2006, 117(3): 626-632. DOI: 10.1542/peds.2005-1362

[16] Hannula A, Venhola M, Perhomaa M, *et al*. Imaging the urinary tract in children with urinary tract infection[J]. Acta Paediatr, 2011, 100(12): e253-e259. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02391.x

[17] Elder J S, Peters C A, Arant B S Jr, *et al*. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children[J]. J Urol, 1997, 157(5): 1846-1851.

[18] Springer A, Subramaniam R. Re: Serdar Tekgul, Hubertus Riedmiller, Piet Hoebeke, *et al*. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2012;62;534-42 [J]. Eur Urol, 2012, 62(6): e101. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.021

[19] Wan J, Skoog S J, Hulbert W C, *et al*. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI[J]. Pediatrics, 2012, 129(4): e1051-e1053. DOI: 10.1542/peds.2011-3615

[20] de-Bessa J Jr, de-Carvalho-Mrad F C, Mendes E F, *et al*. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux[J]. J Urol, 2015, 193(5 Suppl): 1772-1777. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.092

(**收稿**:2015-09-01;**修回**:2015-12-17)

(编辑 黄 超)