

· 综述 ·

膀胱输尿管反流的抗生素预防治疗

陈彦 综述 黄建萍,丁洁 审校

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[中图分类号] R969 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)05-0507-03

膀胱输尿管反流(简称“反流”)(vesicoureteral reflux, VUR)是由于膀胱输尿管连接部瓣膜作用不全以致尿液自膀胱反流入输尿管、肾盂而导致的一类常见的泌尿系统疾病。由于膀胱输尿管反流的存在,常常引起小儿反复的泌尿系感染特别是肾盂肾炎,感染的尿液反流入肾组织引起肾实质损害,可导致肾脏发育延迟、肾瘢痕形成,引起反流性肾病,最终导致成人后发生高血压和终末期肾衰竭,因此在发现反流早期就应积极干预^[1]。

由于一部分反流具有自限性病程,随年龄增长可自发缓解,有报道 80% 于 5 年内恢复正常,在此期间采取持续小剂量抗生素预防治疗,可以有效防止泌尿系感染的复发、长期保持尿液的无菌状态,从而阻止菌尿反流造成肾损伤,保障患者安全等待反流自发缓解^[1]。现就近年抗生素预防治疗的临床研究做一综述。

1 持续小剂量抗生素预防治疗方案

所谓持续小剂量抗生素预防治疗,为采用常规全日治疗剂量的 1/3 于每晚睡前顿服,可以采用一种抗生素持续应用或几种抗生素轮换使用,使用疗程一般应持续应用至反流消失,但也有部分选择病例应用一段时间后,在密切监测的条件下可以试停药。

2 抗生素种类的选择

理想的预防性治疗抗生素应具有以下特点:①对泌尿系病原菌敏感;②口服生物利用度高;③原型主要通过尿液排泄,在尿中浓度高;④长期应用对机体其他系统微生态平衡影响不大;⑤长期应用不良

反应少,耐受性好;⑥价格便宜。

临床常用抗生素药物有甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、呋喃妥因、二代(推荐头孢克洛)、三代头孢菌素、阿莫西林/克拉维酸、阿莫西林等,国际上普遍采用的预防治疗反流的药物为甲氧苄啶/磺胺甲噁唑和呋喃妥因,但在综合考虑抗生素有效性、安全性、经济性的基础上推荐的一线药物为呋喃妥因、头孢克洛。

2.1 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑

单独使用甲氧苄啶或联用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(复方新诺明)是抗生素预防治疗的常用方案,单独使用甲氧苄啶可能引起细菌对其产生耐药性,但不良反应明显少于联用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑。预防治疗的儿童剂量为甲氧苄啶每天 1~2 mg/kg,磺胺甲噁唑每天 5~10 mg/kg,每晚睡前口服,磺胺过敏、新生儿期及肾功能不全禁用。

甲氧苄啶/磺胺甲噁唑为磺胺类抗菌药,通过作用于二氢叶酸合成酶和还原酶,双重阻断细菌的叶酸合成,从而干扰细菌蛋白合成,对大肠杆菌、克雷伯菌属、变形杆菌等均有较强抗菌作用。甲氧苄啶/磺胺甲噁唑在儿童不良反应包括:①皮肤过敏反应(占 4.6%)最为常见。皮疹表现为斑丘疹、荨麻疹、渗出性皮疹、多形性红斑,极为罕见情况发生 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症。②长期、大量可引起轻度可逆性血常规改变,如粒细胞减少、血小板减少、巨幼红细胞性贫血等,葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏患儿可能发生溶血性贫血。③在尿中易析出结晶引起肾脏损害,应多喝水。④胃肠道反应有恶心、呕吐、食欲不振^[2]。

日本 1997 年报道一组 35 例反流患儿(24 例男、11 例女),年龄从 1~108 个月(平均 5 个月),共有 53 条反流输尿管(I 级 2 条、II 级 16 条、III 级 19 条、IV 级 14 条、V 级 2 条),予以甲氧苄啶隔日剂量

[收稿日期]2007-01-30;[修回日期]2007-02-11
[基金项目]首都医学发展科研基金(No.20021028)。
[作者简介]陈彦,男,博士,主治医师。主攻方向:小儿肾脏疾病。

1 mg/kg,磺胺甲噁唑隔日剂量 5 mg/kg,平均疗程 23 个月,结果无男性患儿发生泌尿系感染,2 例女性患儿发生了 7 次泌尿系感染。2 例婴儿在预防性治疗期间发生一过性中性粒细胞减少症,均自发缓解,所有患儿均耐受甲氧苄啶/磺胺甲噁唑,未发生因严重不良反应停药情况^[3]。

但近年来随着大肠杆菌对其耐药性逐年增加,并且对其在儿童中长期应用时安全性的担忧,在部分国家和地区,单独使用甲氧苄啶或联用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑已经不再是预防性治疗的一线药物。

2.2 呋喃妥因

呋喃妥因是抗生素预防治疗反流公认的一线药物,其儿童剂量为每天 1 ~ 2 mg/kg,每晚睡前口服,建议每次使用不超过 3 ~ 6 个月以减少严重不良反应的发生,新生儿期及肾功能不全禁用呋喃妥因。

呋喃妥因口服治疗及预防泌尿系感染已有 50 年历史,近年来泌尿系感染病原菌对多种抗生素耐药性不断增加,然而革兰阴性和阳性泌尿系感染常见病原菌却仍然对呋喃妥因保持高度敏感,使呋喃妥因在治疗泌尿系感染的抗生素选择中倍受瞩目^[4]。呋喃妥因主要通过抑制病原菌 DNA, RNA 合成酶,影响病原菌碳水化合物代谢及其他代谢酶蛋白,干扰病原菌细胞壁的合成等多种机制发挥抗菌活性,因而不易产生耐药性。呋喃妥因口服吸收后主要通过尿液排泄,在尿中浓度高发挥抗菌活性,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌属均有较强抗菌作用,而对机体其他系统微生态平衡则影响不大。呋喃妥因在儿童不良反应包括:①胃肠道反应(占 4.4%)是最常见不良反应,症状包括腹部不适、恶心、呕吐等。②皮肤过敏反应(占 2% ~ 3%)是第 2 位不良反应,皮疹表现为斑疹、斑丘疹、荨麻疹等,多数皮疹在服药后 1 个月内发生,停药后可恢复。③肺部综合征极为罕见(占 0.0009%),可以是急性、亚急性或慢性病程,临床表现为急性肺炎、肺嗜酸细胞增多症、肺出血、浆膜反应伴渗出、慢性肺浸润及纤维化。瑞典和美国曾分别报道过 3 例和 6 例儿童出现不同程度肺受累。④肝脏损伤可以成为致死性不良反应,曾报道 3 例与呋喃妥因相关的儿童死亡病例。成人病例肝脏组织病理表现为胆汁淤积、肝细胞坏死、慢性活动性肝炎。肝脏损伤机制可能与免疫反应有关,多在服药 4 个月时发生。⑤新生儿期及葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏患儿可能发生溶血性贫血。⑥末梢神经炎(占 0.0007%),表现为远端肢体感觉、运动异常。⑦导致姐妹染色体交换率增加,是否诱发癌症尚不

确定^[2]。

在此需要说明的是,尽管甲氧苄啶/磺胺甲噁唑与呋喃妥因在儿童有上述诸多不良反应报道需要引起临床重视,但多在长期、大量应用时发生,而预防性治疗药物剂量较小,不良反应发生率低,且大多可在停药后缓解,而与甲氧苄啶/磺胺甲噁唑相关的 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症,与呋喃妥因相关的肺部综合征等严重不良反应临床极为罕见,甲氧苄啶/磺胺甲噁唑与呋喃妥因仍然是安全的预防治疗方案。

2.3 头孢克洛

在抗生素预防治疗过程中,临床也在不断尝试新的抗生素以获得更加满意的结果,头孢克洛是其中推荐的一线药物之一。

日本 2003 年报道一组 39 例反流患儿(男 31 例、女 8 例),年龄从 0.5 ~ 111 个月(平均 10.6 个月),共有 60 条反流输尿管(I 级 4 条,II 级 5 条,III 级 25 条,IV 级 23 条,V 级 3 条),头孢克洛每天剂量 5 ~ 10 mg/kg,平均疗程 15.5 个月,在总共 606 个月的疗程中发生 11 例次的泌尿系感染(平均 1 例次/55 月),所有患儿均耐受头孢克洛,未发生因严重不良反应停药情况。此外,7 例患儿睡前顿服头孢克洛后,次日晨起检验尿中头孢克洛浓度,时间间隔从 7.5 ~ 14 h 不等(平均 10.7 h),尿中头孢克洛水平对大肠杆菌仍具有抗菌活性^[5]。

意大利报道一组 52 例泌尿系感染患儿(27 例男、25 例女),平均年龄 7 个月,其中膀胱输尿管反流 37 例,头孢克洛每天剂量 10 ~ 20 mg/kg 每晚睡前口服,平均疗程 8 个月,仅有 2 例患儿在预防性治疗过程中出现菌尿,2 例患儿因出现皮疹停止口服头孢克洛。临床证实头孢克洛是一个可以在婴儿期长期应用有效、安全、耐受性良好的药物预防性治疗泌尿系感染^[6]。

3 停药

对于反流患儿,一般认为持续小剂量抗生素预防治疗可以防止泌尿系感染复发及肾瘢痕进展,然而长期小剂量抗生素预防治疗可能诱发细菌耐药、出现药物不良反应以及过多经济花费^[7]。近年来有 3 篇文献报道,在密切监测的条件下有选择性地对一些持续反流患儿停用小剂量抗生素预防治疗是安全的选择。

2000 年,美国首先报道一组 51 例反流患儿回顾性病例(男 11 例、女 40 例),平均使用小剂量抗

生素预防治疗时间 58 个月,在平均年龄 8.6 岁时停用小剂量抗生素预防治疗并平均随访 44 个月。停用后仅 6 例发生泌尿系感染,其从停药到发生泌尿系感染平均时间间隔为 27.6 个月,但所有病例均未出现新瘢痕^[8]。

2001 年,美国报道一组 196 例反流患儿回顾性病例(45 例男、151 例女,Ⅰ级、Ⅱ级反流 70 例,Ⅲ级反流 87 例,Ⅳ级、Ⅴ级反流 39 例),平均使用小剂量抗生素预防治疗时间 33 个月,在平均年龄 6 岁时停用小剂量抗生素预防治疗并平均随访 41 个月。189 例(占 96%)肾脏情况良好(泌尿系感染复发时间间隔长、肾静态扫描无肾瘢痕或瘢痕无进展、肾脏超声无肾脏发育延迟)。停用后与之前使用小剂量抗生素预防治疗时情况比较差异均无显著性:停用后有 7 例出现新瘢痕,之前使用小剂量抗生素预防治疗时有 5 例出现新瘢痕;感染发生率在停用后为每人每年 0.24 次,之前使用小剂量抗生素预防治疗时为每人每年 0.29 次^[9]。

2005 年,加拿大报道一组 78 例反流患儿回顾性病例(11 例男、67 例女,Ⅰ级反流 16 例、Ⅱ级反流 56 例,Ⅲ级反流 6 例),平均使用小剂量抗生素预防治疗时间 26 个月,在平均年龄 5.7 岁时停用小剂量抗生素预防治疗并平均随访 38 个月。停用后仅 9 例发生泌尿系感染,其从停药到发生泌尿系感染平均时间间隔为 21.1 个月,但所有病例均未出现新瘢痕^[10]。

综合以上文献的停药指征包括:①学龄期患儿(年龄至少>5岁)并可以自诉泌尿系感染症状;②具有正常排尿排便习惯;③泌尿系感染复发次数少或无;④极少或无肾瘢痕;⑤家属已接受过泌尿系感染及膀胱输尿管反流的相关健康教育及培训。

综上所述,国际上普遍采用的抗生素预防治疗药物为甲氧苄啶/磺胺甲噁唑和呋喃妥因,但在综合考虑抗生素有效性、安全性、经济性的基础上推荐的

一线药物为呋喃妥因、头孢克洛。由于不同医院泌尿系感染门诊培养的常见病原菌种类及其耐药性均不相同,在经验用药的基础上只有及时进行尿细菌培养及药物敏感试验才能更好的指导临床用药,选用行之有效的抗生素以避免肾损害发生。部分选择病例抗生素预防治疗一段时间后,在密切监测的条件下可以试停药。

[参 考 文 献]

[1] 陈彦,丁洁,黄建萍. 儿童原发性膀胱输尿管反流管理[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(10):750-752.

[2] Karpman E, Kurzrock E. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children [J]. J Urol, 2004, 172(2):448-453.

[3] Hori C, Hiraoka M, Tsukahara H, Tsuchida S, Sudo M. Intermit-tent trimethoprim-sulfamethoxazole in children with vesicoureteral reflux [J]. Pediatr Nephrol, 1997,11(33):328-330.

[4] Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections [J]. Drugs, 2001, 61(3):353-364.

[5] Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux [J]. Pediatr Nephrol, 2003, 18(5):468-470.

[6] Seracini D, Materassi M, Danti A. Non-comparative open study of the efficacy and tolerance of cefaclor in the prevention of urinary tract infections in children [J]. Pediatr Med Chir, 1996, 18(4):383-385.

[7] Matti U, Matti N, Juha T. Adverse reactions in children during long term antimicrobial therapy [J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15(5):404-408.

[8] Cooper CS, Chung BI, Kirsch AJ, Canning DA, Snyder HM, Arant BS, et al. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux [J]. J Urol, 2000, 163(1):269-272.

[9] Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesi-coureteral reflux [J]. J Urol, 2001, 166(4):1465-1469.

[10] Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP. Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux [J]. J Urol, 2005, 174(4):1587-1589.

(本文编辑:吉耕中)