

· 综述 ·

儿童膀胱输尿管反流的影像学及生物标志物诊治进展*

高琦媛¹ 刘婷婷¹ 崔广和¹ 刘庆华^{2,*}

1.滨州医学院附属医院超声医学科(山东 滨州 256603)

2.山东大学附属儿童医院超声医学科(山东 济南 250022)

【摘要】 尿路感染(UTI)是儿童常见的感染性疾病,膀胱输尿管反流(VUR)是其复发和肾损伤的重要病因。VUR的早期诊断对预防肾功能损害至关重要,目前主要依赖于影像学检查,传统的排尿性膀胱尿道造影(VCUG)虽为金标准,但由于其侵入性、辐射风险等危害,逐渐被其他非侵入性或微创性影像学检查所替代。超声造影(CeVUS)和放射性核素膀胱造影(RNC)作为新兴诊断方法,在准确性和安全性方面表现出较好的前景,而肾核素显像(DMSA)则在评估肾脏损伤和瘢痕形成方面具有不可替代的作用。除了影像学检查,生物标志物在VUR的诊断中也正受到广泛关注。中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(NGAL)、降钙素原(PCT)和肾损伤分子-1(KIM-1)是当前研究的重点,它们均具有非侵入性、简便且可重复性强的优点。尽管这些生物标志物在VUR的早期诊断中显示出潜力,但目前仍需要更大规模、前瞻性的临床研究来验证其应用价值。未来,生物标志物与影像学检查的结合可能为VUR的诊断和治疗提供更加精准的方案,从而改善儿童的临床预后。

【关键词】 膀胱输尿管反流; 发热性尿路感染; 排泄性尿路超声造影; 排尿膀胱尿道造影; 生物标志物

【中图分类号】 R693

【文献标识码】 A

【基金项目】 山东省医药卫生科技项目(202309021014)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.058

Advances in Imaging and Biomarker Diagnosis of Vesicoureteral Reflux in Children*

GAO Qi-yuan¹, LIU Ting-ting¹, CUI Guang-he¹, LIU Qing-hua^{2,*}

1.Department of Ultrasound Medicine, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

2.Department of Ultrasound Medicine, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, Shandong Province, China

Abstract: Urinary tract infection (UTI) is a common infectious disease in children, and vesicoureteral reflux (VUR) is a major cause of its recurrence and renal injury. Early diagnosis of VUR is crucial for preventing kidney damage. Currently, it mainly relies on imaging examinations. Although traditional voiding cystourethrography (VCUG) is the gold standard, it is gradually being replaced by other non-invasive or minimally invasive imaging methods due to its invasiveness and radiation risks. Contrast-enhanced voiding ultrasonography (CeVUS) and radionuclide cystography (RNC) have shown promising results in terms of accuracy and safety as emerging diagnostic techniques, while renal scintigraphy (DMSA) plays an irreplaceable role in assessing renal injury and scarring. In addition to imaging examinations, biomarkers are also receiving widespread attention in the diagnosis of VUR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), procalcitonin (PCT), and kidney injury molecule-1 (KIM-1) are key biomarkers currently under investigation, all of which offer non-invasive, simple, and highly reproducible advantages. Although these biomarkers show potential for early diagnosis of VUR, further large-scale, prospective clinical studies are needed to validate their application value. In the future, the combination of biomarkers and imaging examinations may provide more accurate diagnostic and therapeutic strategies for VUR, improving clinical outcomes for children.

Keywords: Vesicoureteral Reflux; Urinary Tract Infection; Contrast-enhanced Voiding Ultrasonography; Voiding Cystourethrography; Biomarkers

1 概述

尿路感染(UTI)是儿童常见的感染性疾病之一^[1],尤其是婴幼儿。研究表明,约8%的女孩和2%的男孩在儿童期至少经历一次UTI^[2-3]。若UTI未能及时诊断和治疗,可能会导致严重并发症,如肾瘢痕形成、慢性肾病甚至高血压^[4]。膀胱输尿管反流(VUR)是指膀胱内的尿液逆流进入输尿管及肾盂的现象^[5]。VUR在患有UTI的儿童中较为常见^[6],约30~50%的UTI患儿伴有不同程度的VUR^[7-8]。VUR是导致儿童UTI复发和肾损伤的重要病因之一,尤其在年龄较小的儿童中更为显著。未能及时诊断和治疗的VUR会增加肾瘢痕形成的风险,一项调查显示,患有VUR患儿的肾瘢痕形成率约39.4%,而无VUR患儿的肾瘢痕形成率仅为7.5%^[9],还可能伴有肾功能不全和高血压^[2,9],从而增加患儿的医疗负担并降低生活质量。因此,早期和准确

的VUR诊断对于其管理至关重要,主要依赖影像学方法。传统的诊断方法,如排尿性膀胱尿道造影(VCUG),具有较高的敏感性,但其侵入性较强,可能对儿童造成一定的心理和生理负担。近年来,非侵入性和微创性影像技术的发展为VUR的诊断提供了新的希望。多种生物标志物作为预测因子的出现也为VUR的诊断提供了一种新兴的研究思路。然而,这些新技术的临床应用仍需进一步验证。

综上所述,探索和总结目前VUR的常用影像学检查方法及生物标志物,评估其优缺点及适用性,推动影像学技术与生物标志物结合的临床应用研究,为未来的临床实践提供更多的选择,帮助临床医生提供基于科学证据的诊断工具,优化儿童VUR的诊断流程,提升诊断的准确性和治疗效果。

【第一作者】 高琦媛,女,硕士生,主要研究方向:超声医学。E-mail: 18005338183@163.com

【通讯作者】 刘庆华,女,主任医师,主要研究方向:超声医学。E-mail: xr6547@163.com

2 影像学诊断

临床诊断儿童VUR时,由于该疾病缺乏特异性的临床表现,因此极度依赖影像学检查^[10]。影像学检查的基本原理是通过图像观察和评估尿路存在的异常情况及其潜在的危险因素,旨在早期作出诊断并指导后续治疗,从而减少复发性尿路感染和肾瘢痕的发生率^[11]。在膀胱输尿管反流的诊断及随访过程中,选择合适的影像学检查方法至关重要。选择时需综合考虑检查方法的敏感性、特异性、优缺点,以及每个患儿的个体需求。在确保明确诊断的前提下,应尽量减少对患儿的伤害,并降低不必要的经济负担^[12]。常用于诊断和评估的影像学方法有:排尿性膀胱尿道造影(voiding cystourethrography, VCUG)、肾脏和膀胱超声(renal-bladder ultrasound, RBUS)、排泄性尿路超声造影(contrast-enhanced voiding urosonography, CeVUS)、放射性核素膀胱造影(radionuclide cystograph, RNC)和肾核素显像(^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid, DMSA)。

2.1 排尿性膀胱尿道造影 VCUG是检测VUR的“金标准”,先将造影剂注入生理盐水中稀释,然后插入导尿管,通过导尿管缓慢注入造影剂至膀胱完全充盈,然后嘱患儿用力排尿,在x线透视下观察有无膀胱输尿管反流。早在1961年,国外泌尿系感染门诊就开始使用VCUG检测儿童是否患有VUR^[12]。VCUG能够准确识别VUR的等级,并且具有较高的分辨率,能够直视膀胱和尿道^[13],从而清晰的观察膀胱和输尿管的解剖结构及膀胱与输尿管的运动情况。此外,通过测定尿液的反流量,VCUG能够对VUR进行定量评估。对于男孩,VCUG还能明确诊断由后尿道瓣膜引起的继发性反流^[12]。然而,由于VUR具有间歇性的特点,会造成漏诊,漏诊率高达6%~62%^[14]。尽管VCUG具有较高的诊断准确性,但它作为一种侵入性检查需要导尿,通常会给儿童带来痛苦和创伤,导致1-3%的患儿发生尿路感染^[15]。此外,由于VCUG检查涉及X线透视,辐射剂量对性腺有较大影响,标准的平均有效剂量约为0.4~0.6mSv^[14],长期辐射暴露可能会增加癌症的发生风险。由于上述缺点,如漏诊现象、医源性UTI、辐射暴露、会阴不适以及对造影剂过敏等因素^[16],VCUG在2岁以下患儿中的使用逐渐减少^[17]。尤其是自2011年美国儿科学会(AAP)指南发布以来,VCUG的使用显著减少,旨在避免对健康儿童进行过多的筛查,减少不必要的伤害和经济负担^[18]。当前,一些新的影像学技术,如排泄性尿路超声造影(CeVUS),在评估VUR时已逐步取代VCUG,成为更安全和无创的替代选择^[5]。

2.2 泌尿系超声检查 欧洲泌尿学会(EAU)和美国儿科学会(AAP)均推荐肾脏和膀胱超声检查作为发热性尿路感染患儿的初步评估方法^[15]。超声检查在诊断膀胱输尿管反流(VUR)时具有明显的优点,首先是其非侵入性和无辐射性,安全且无害。此外,超声能够通过多角度、多方位观察输尿管、膀胱和肾脏的大小、形态变化,评估解剖结构,然而,二维灰阶超声和彩色多普勒超声的敏感性较低,且无法实时动态观察反流的直接征象^[19],易受到腹膜区的脂肪组织及含气肠管的干扰^[20],特别是在评估膀胱输尿管连接部的功能时存在一定的局限性。因此,国内外学者提倡使用排泄性尿路超声造影(CeVUS)来诊断VUR,并认为该方法具有显著的优越性^[20]。

CeVUS是一种高灵敏度的动态成像方法,在超声引导下,向膀胱内注入造影剂。该方法利用含气体微泡的造影剂增强超声反射信号,从而使超声探头捕获反流信号^[21]。CeVUS诊断是否存在VUR的主要取决于上尿路有无造影剂微泡回声,是否有回声增强及增强回声的分布情况^[14]。1995年左右,欧洲开始在临床中试用稳定的超声造影剂(如SHU508 Levovist)用于VUR的诊断^[12]。目前,多个国内外医疗中心已将CeVUS技术应用于VUR的诊断及随访研究。夏斯莉等研究也认为,CeVUS对诊断膀胱输尿管反流以及预测肾瘢痕形成具有重要意义^[22]。CeVUS可明确地评估反流的等级,并可结合传统彩色多普勒超声进一步评估肾脏大小、实质厚度及输尿管扩张程度等^[23]。CeVUS与VCUG的诊断一致性极高,Kappa值可达0.947^[10],显示出其在VUR诊断中的高准确性。此外,CeVUS由于没有电离辐射,随着第二代造影剂“声诺维(SonoVue)”的应用及高清晰度超声设备的发展,可以延长成像时间(可达到30分钟),从而获得更高密度、均匀的回声^[13],SonoVue还不易溶于水^[14],较之第一代造影剂利声显Levovist稳定性更好,能够实现在各种充盈状态下多次动态观察膀胱的要求^[24],灵敏度高达88%~100%^[5],特异度达77%~98%^[14],这种优势使得CeVUS在发现高级别反流时具有重要的临床价值,尤其在筛查中具有更高的效能。但CeVUS也存在一些局限性,例如高浓度造影剂会产生声影,掩盖膀胱后区,遮挡部分结构,从而造成误差,另外CeVUS不能在排尿过程中同时观察尿道和肾输尿管系统,不能直观看到全局视图,对于某些复杂性尿路畸形病例的诊断仍需结合VCUG检查^[23]。超声检查对实质瘢痕的检测敏感性有限。研究发现,DMSA扫描检测到的高达50%的肾脏瘢痕未能通过超声检测到^[25],提示其在评估肾脏瘢痕方面存在一定的不足。

2.3 放射性核素膀胱造影 RNC是一种通过注射放射性同位素显像剂来检测VUR的方法。具体操作为,先排空膀胱并通过导尿管向膀胱内注射放射性同位素显像剂至在膀胱充盈后,然后让患儿用力排尿。在充盈期以及排尿期,使用γ照相机照相,若检测到输尿管或肾脏内有放射性信号出现,即可诊断为VUR。与VCUG相比,RNC在诊断VUR时同样具有较高的准确性,是临床中常用的检查方法之一^[12]。其优点是可在膀胱充盈时对肾脏和膀胱进行连续性检查,从而减少因VUR间歇性发生而导致的漏诊风险。此外,RNC对性腺的辐射剂量较低。而且RNC还可通过排尿量和膀胱区排尿前后放射性活度的变化计算出膀胱内残余尿量^[12],这对评估膀胱功能具有一定价值。总体来说,在诊断VUR的效能上,RNC与VCUG相当。然而,许多研究发现,RNC的敏感性和特异性受患者年龄、性别以及研究条件等因素的影响,存在一定差异。已报道的RNC敏感性范围在71%~100%之间,并且在检测中、高级别VUR的灵敏度较高,但对低级别VUR的灵敏度较低^[26]。由于RNC检查不能显示膀胱、尿道的解剖细节,因此通常仅于VUR患者的随访。此外,RNC的主要禁忌症是活动性尿路感染。因此,在接受RNC检查前,患者必须有最近一周内的阴性尿培养^[26],以确保没有活动性尿路感染。尽管RNC辐射剂量较低,但在插入导尿管时,导尿管周围可能会产生溢尿,从而导致放射性污染,这对受检患儿及其家属可能造成辐射影响。因此,在实际操作时,必须严格控制辐射的暴露风险^[14]。

2.4 肾核素显像 DMSA是用于诊断肾损伤的标准检查方法, 广泛应用于评估 VUR 患儿是否存在肾瘢痕^[27]。DMSA显像在诊断急性肾盂肾炎和肾脏瘢痕形成中被认为是金标准。当患儿出现急性肾盂肾炎时, DMSA显像会显示肾脏同位素摄取减少, 但肾脏轮廓通常仍然保留^[11]。而当肾脏形成瘢痕时, 同位素摄取显著减少, 常表现为肾影中的单个或多个局部放射性缺损或减低区, 以及整个肾影的形态发生变形^[12]。根据欧洲泌尿学会(EAU)、欧洲儿科泌尿学会(ESPU)及美国儿科学会(AAP)的指南, 应在高级别的膀胱输尿管反流、高肌酐和反复发生尿路感染的患儿中进行DMSA检查^[28]。瑞典的相关指南建议, 在大于2岁的儿童中, 优先使用DMSA扫描或与超声检查联合应用, 以识别高危患者, 只有在DMSA扫描异常的情况下, 才进一步进行VCUG检查^[9]。对于发热性UTI婴儿, 应首选急性DMSA扫描, 因为与年龄较大的儿童相比, 婴儿更易发生严重的急性肾损伤并发症和肾脏瘢痕, 且他们不能准确描述临床症状, 从而可能延误诊断。有研究表明, 50%~90%的发热性UTI婴儿DMSA扫描结果异常^[29], 提示其急性期肾脏损伤风险较高。急性期DMSA扫描不仅可以诊断肾脏损伤, 还能提供肾脏瘢痕形成的预后信息。研究显示, 急性DMSA扫描正常的患儿, 其肾脏瘢痕形成的风险几乎为零。然而, 急性DMSA扫描的主要问题包括高昂的费用、较长的扫描时间、需要对幼儿进行镇静, 并且需要建立静脉通路和使用特殊设备。这些因素使得急性DMSA扫描在临床中的使用受到一些批评^[11]。此外, 急性DMSA排除VUR的能力有限^[29], 根据一项meta分析, 急性DMSA扫描检测高级别VUR的敏感性和特异性分别仅为79%和53%^[30]。虽然DMSA扫描是识别肾瘢痕的金标准, 但它不能区分先天性和获得性肾瘢痕。然而在高级别VUR婴儿中, 肾脏损伤可能是先天性的, 这些先天性肾损伤患儿后续发生尿路感染等并发症的可能性较小, 因此可能会导致不必要的过度治疗。此外, DMSA扫描的费用较高且每个放射科室使用的同位素不同, 可能会导致诊断和解释结果的偏差^[31]。

3 生物标志物

在常规评估框架下, 针对患有发热性尿路感染(UTI)的儿童, 除了进行广泛的影像学检查外, 近年来也有越来越多的研究关注尿液生物标志物等预测因子的作用。通过使用这些标志物, 可以非侵入性地识别出后续患有发热感染风险的儿童, 从而实现膀胱输尿管反流(VUR)的早期预防、诊断与治疗^[15,32]。

目前, 几种生物标志物已经被广泛研究并应用于临床评估中, 其中包括中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(NGAL)、降钙素原(PCT)和肾损伤分子-1(KIM-1)。

中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(NGAL)是一种分子量为25kDa的蛋白, 属于脂钙蛋白超家族。研究表明, NGAL在尿路感染的诊断中具有较高的敏感性和特异性, 例如, KimByunh和Ji Hym Moon的研究发现, NGAL在尿路感染中的敏感性为79.4%, 特异性为68.2%^[33-34]。NGAL的升高通常反映急性肾感染的发生, Hahn-Ey Lee等研究者发现, NGAL水平与DMSA扫描中急性光子缺陷存在正相关, 并建议将NGAL纳入识别急性肾感染的诊断试验中, 以提高识别率^[35]。此外, NGAL作为尿液生物标志物(uNGAL), 不仅在尿路

感染中具有重要作用, 也在原发性膀胱输尿管反流(VUR)的诊断中展现出潜力。尼卡瓦等人^[36]的研究发现, uNGAL在原发性VUR患儿中的诊断作用显著, 并通过一项针对69例儿童(2~3岁)的前瞻性病例对照研究证明了uNGAL诊断VUR的准确性, 敏感性达到84%, 特异性为81%。然而, uNGAL的升高与VUR的严重程度之间的关系仍存在一定的争议, VUR的严重程度并没有被明确地证明与uNGAL的增加有关。尽管如此, uNGAL的监测在早期识别VUR并指导治疗方面仍具有潜在价值, uNGAL的变化可能预示着患儿需要早期手术治疗。因此, 对于uNGAL排泄较低的VUR儿童进行进一步的影像学检查可能是没有必要的。在VUR的诊断和肾脏损伤的评估方面, uNGAL的表现优于其他生物标志物, 如uKIM-1。尽管uNGAL在早期诊断VUR和肾脏损伤中具有显著优势, 但为了验证其在VUR及肾脏损伤患者中的潜在临床应用, 仍需在更大规模的儿童人群中开展更多的研究^[37]。

降钙素原(PCT)是一种无激素活性的降钙素前体蛋白^[38], 在尿路感染的诊断与鉴别诊断中具有一定的临床价值。研究表明, PCT是一项用于识别急性肾损伤的有效生物标志物, 具有71%的敏感性和72%的特异性^[11], 对于区分是否有VUR也有较高的敏感性、特异性以及阴性和阳性预测值。在康艳等人的研究发现^[39], PCT区分有无VUR的最佳截值为0.77ng/mL, 在控制了性别和CRP等因素的情况下, PCT \geq 0.77ng/mL的尿路感染患儿VUR的风险是PCT $<$ 0.77ng/mL的3.604倍, PCT判断VUR的敏感性为77.6%, 特异性90.8%。而且相较于传统影像学检查, PCT的检测具有更为简便、标准化和结果稳定的特点, 其受检测者主观因素的影响较小^[39]。此外, 邹江玲等人^[40]的研究进一步证实了PCT在VUR诊断中的重要性, 发现VUR患儿的PCT水平显著高于无VUR的患儿。武成闯等人^[41]也发现无反流的尿路感染患儿血清PCT水平显著低于有反流尿路感染患儿。且在先前的多项研究中^[38,42-43], 随着VUR级别的越高, 肾瘢痕形成的风险也越大, PCT水平也逐级升高。因此, PCT可作为预测VUR严重程度的独立指标。然而, 尽管目前已有研究支持这一结论, 仍缺乏足够的随机对照研究来进一步验证其可靠性和普适性^[31]。

肾损伤分子-1(KIM-1)是一种跨膜糖蛋白, 也被称为HAVcr-1或TIM-1, 属于T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域家族(TIM)。而与其他家族成员不同, KIM-1不仅能在免疫活性细胞中表达, 也在上皮细胞中表达。KIM-1在急性肾损伤(AKI)中起着重要作用, 其表达的增加可能是近端肾小管细胞的适应性反应, 既是肾损伤的标志物, 也反映了肾脏修复的活动^[44]。根据2008年至2013年期间的临床研究荟萃分析, 尿液中KIM-1(uKIM-1)作为预测急性肾损伤的生物标志物, 具有较高的敏感性和特异性, 分别为81.8%和83.8%^[45]。在一项研究中发现, 从0岁到4岁且无法准确表达症状的儿童中, KIM-1是UTI的有效预测因子, KIM-1在预测急性肾盂肾炎患儿肾瘢痕形成方面具有超过70%的准确性。因此, KIM-1的升高不仅有助于UTI的诊断, 还能有效预测永久性肾瘢痕的形成, 尤其对于无法充分表达症状的幼儿, 具有显著的临床价值^[35]。然而, 尽管上述这些生物标志物在UTI、VUR以及急性肾损伤中的潜力已被初步证实, 但仍需要更多的前瞻性和大规模研

究,进一步验证这些预测因素作为非侵入性工具的作用,并探讨其是否可以作为影像学检查的有效替代品^[15]。

4 总结

尿路感染(UTI)在儿童中较为常见,尤其是膀胱输尿管反流(VUR)与UTI的关系密切,VUR是UTI复发和肾损伤的重要原因。由于儿童膀胱输尿管反流无特异性症状,在临床诊断中主要还是依赖影像学检查,其中排尿性膀胱尿道造影(VCUG)被认为是金标准,但由于其侵入性和辐射风险,逐渐有其他非侵入性方法,如超声造影(CeVUS)和放射性核素膀胱造影(RNC)等,逐步取代VCUG在临床中的使用。肾核素显像(DMSA)对于评估肾脏损伤和瘢痕形成至关重要,但其高成本和局限性使得其应用受到限制。但在实际应用中,膀胱输尿管反流的诊断监测过程还应根据不同情况灵活安排各种影像学检查技术。此外,尿液生物标志物如NGAL、PCT和KIM-1作为预测因素也在逐渐获得关注,NGAL在尿路感染及VUR的诊断中具有较高的敏感性和特异性;PCT对VUR的诊断也表现出较好的预测能力,尤其在区分VUR的有无和严重程度方面;KIM-1在预测急性肾损伤和肾瘢痕方面表现突出,尤其适用于无法充分表达症状的儿童。尽管这些生物标志物在临床诊断中显示出巨大潜力,但未来仍需进一步的研究来验证。影像学检查结合标志物的使用,将会为未来的临床实践提供更多的选择,为儿童VUR的早期诊断和治疗提供更为精准的支持。

参考文献

[1] HE Y, H Y, ES B, et al. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections[J/OL]. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 2014, 29(11).

[2] I A, H T, FD A, et al. Is endothelial glycocalyx damage a cause of renal scarring in vesicoureteral reflux with febrile urinary tract infection?[J/OL]. *Nephrologie & therapeutique*, 2021, 17(3).

[3] Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(8): 1043-1053.

[4] A K, T C, A S, et al. Model for predicting high-grade vesicoureteral reflux in young children presenting with febrile urinary tract infection[J/OL]. *Journal of Pediatric Urology*, 2022, 18(4).

[5] CHUA M E, KIM J K, MENDOZA J S, et al. The evaluation of vesicoureteral reflux among children using contrast-enhanced ultrasound: a literature review[J/OL]. *Journal of Pediatric Urology*, 2019, 15(1): 12-17.

[6] AD P, M H, E S, et al. Can distal ureteral diameter measurement predict primary vesicoureteral reflux clinical outcome and success of endoscopic injection?[J/OL]. *Journal of pediatric urology*, 2019, 15(5).

[7] FAUST W C, DIAZ M, POHL H G. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid Literature[J/OL]. *Journal of Urology*, 2009, 181(1): 290-298.

[8] ALSAYWID B S, SALEH H, DESHPANDE A, et al. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study[J/OL]. *The Journal of Urology*, 2010, 184(4, Supplement): 1598-1603.

[9] Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr*. 2012; 55(10): 367-370.

[10] 李性香, 张碧宏, 黎见. 超声造影对小儿膀胱输尿管反流的诊断价值研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(8): 41-43.

[11] Yang SS, Tsai JD, Kanematsu A, Han CH. Asian guidelines for urinary tract infection in children[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(11): 1543-1554.

[12] 陈彦, 丁洁, 黄建萍. 影像学检查在儿童膀胱输尿管反流中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005(5): 92-95.

[13] 林国模, 刘玉玲, 付四毛, 等. 41例膀胱输尿管反流患儿临床特征及预后研究[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(2): 239-241.

[14] 郑伟坤, 陈晓康. 排泄性尿路超声造影在儿童膀胱输尿管反流诊断中的研究进展[J/OL]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(11): 1757-1761.

[15] CHIRICO V, TRIPODI F, LACQUANITI A, et al. Therapeutic management of children with vesicoureteral reflux[J/OL]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 13(1): 244.

[16] K L, P L. Predictive score for vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection[J/OL]. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 2021, 28(5).

[17] GARCIA-ROIG M, KIRSCH A J. Big data and the big questions surrounding vesicoureteral reflux management[J/OL]. *The Journal of Urology*, 2018, 199(3): 621-622.

[18] LEE T, TRINER D, BASU T, et al. Association of Urinary Tract Infection Guidelines With Vesicoureteral Reflux Screening[J/OL]. *JAMA Pediatrics*, 2019, 173(11): 1102-1103.

[19] 曹海玮, 王辉辉, 李微, 等. 超声检查对儿童膀胱输尿管反流患儿诊断的价值分析[EB/OL]. *临床辅助检查*, 2016, 32(26): 112-113.

[20] 吴译文, 陈绮璐, 胡剑波, 等. CTU与超声在肾盂输尿管重复畸形诊断中的对比研究[Z]. *罕少疾病杂志*, 2022, 20(12): 121-123.

[21] 黎才洋, 陈君耀, 李德伦. MSCT与彩色多普勒超声对膀胱肿瘤的诊断价值对比[Z]. *罕少疾病杂志*, 2022, 20(7): 149-150, 163.

[22] 郑伟坤, 陈晓康, 李昌佩, 等. 排泄性尿路超声造影评估儿童膀胱输尿管反流及肾内反流[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(7): 805-807.

[23] 叶赵蓝, 林宁, 朱琳, 等. 排泄性尿路超声造影用于输尿管膀胱再植术治疗儿童膀胱输尿管反流[J/OL]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(8): 1200-1204.

[24] 夏斯莉, 周建敏, 王勤, 等. 声学造影诊断小儿膀胱输尿管反流及预测肾脏瘢痕的价值初探[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(2): 173-176.

[25] POHL H G, BELMAN A B. The "top-down" approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection[J]. *Advances in Urology*, 2009, 2009: 783409.

[26] LIKARTSIS C, PRINTZA N, NOTOPOULOS A. Radionuclide techniques for the detection of vesicoureteral reflux and their clinical significance[J]. *Hell J Nucl Med*, 2020, 23(2): 180-187.

[27] H M, Y H, T M, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux[J/OL]. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 2020, 27(6).

[28] COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT, SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children[J/OL]. *Pediatrics*, 1999, 103(4): 843-852.

[29] N P, E F, K P, et al. Acute phase 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan in infants with first episode of febrile urinary tract infection[J/OL]. *World Journal of Pediatrics: WJP*, 2012, 8(1).

[30] MANTADAKIS E, VOULOUMANOU E K, GEORGANTZI G G, et al. Acute Tc-99m DMSA Scan for Identifying Dilating Vesicoureteral Reflux in Children: A Meta-analysis[J/OL]. *Pediatrics*, 2011, 128(1): e169-e179.

[31] 周婉怡, 刘磊. 儿童膀胱输尿管反流的诊疗研究现状及进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2017, 14(4): 250-253.

[32] SHAIKH N, HARALAM M A, KURS-LASKY M, 等. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children[J/OL]. *JAMA Pediatrics*, 2019, 173(10): 949-952.

[33] MOON J H, YOO K H, YIM H E. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of urinary tract infection among febrile children[J/OL]. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 2021, 64(7): 347-354.

[34] JAGADESAN I, AGARWAL I, CHATURVEDI S, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin - A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children[J/OL]. *Indian Journal of Nephrology*, 2019, 29(5): 340-344.

[35] HE L, DK K, HK K, et al. The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinary biomarkers[J/OL]. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 2015, 30(1).

[36] NICKAVAR A, VALAVI E, SAFAEIAN B, et al. Validity of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with primary vesicoureteral reflux[J/OL]. *International Urology and Nephrology*, 2020, 52(4): 599-602.

[37] GAVRILOVICI C, DUSA C P, ILIESCU HALITCHI C, 等. The Role of Urinary NGAL in the Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children[J/OL]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(9): 7904.

[38] RY X, HW L, JL L, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis[J/OL]. *BMC Urology*, 2014, 14.

[39] 康艳, 张林. 降钙素原对尿路感染儿童膀胱输尿管反流的诊断价值及其关联性[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(6): 441-444.

[40] 邹江玲. 降钙素原对儿童膀胱输尿管反流的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(2): 160-161, 164.

[41] 武成闻, 严兵, 陈俊伶. 血清PCT和CRP水平对尿路感染患儿VUR的诊断价值[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(11): 1030-1032.

[42] H L, YS L, R J, 等. Predictive factors of bacteremia in patients with febrile urinary tract infection: an experience at a tertiary care center[J/OL]. *Infection*, 2014, 42(4).

[43] S L, C R, A G L, 等. Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: meta-analysis of individual patient data[J/OL]. *The Journal of Pediatrics*, 2011, 159(4).

[44] KARMAKOVA T A, SERGEEVA N S. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review)[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(3): 64-78.

[45] SHAO X, TIAN L, XU W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9(1).

(收稿日期: 2024-12-05)

(校对编辑: 赵望淇)