

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.022

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190228.1022.002.html>(2019-02-28)

不同时机启动肾脏替代治疗对急性肾损伤患者预后影响的 Meta 分析

聂丹阳¹, 唐忠平^{2△}, 王河焱², 方 丽², 王迪芬³

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550004; 2. 贵阳市第一人民医院重症医学科 550002;

3. 贵州医科大学附属医院重症医学科, 贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨不同时机启动肾脏替代治疗(RRT)对急性肾损伤(AKI)患者预后的影响。**方法** 通过检索 PubMed/Medline、Embase、Cochrane Library 临床试验注册中心 3 个电子数据库, 纳入 2000 年 1 月至 2018 年 1 月发表的有关不同时机启动 RRT 对 AKI 患者预后影响的临床随机对照试验, 依据 Cochrane 系统评价手册进行质量评价, 采用 RevMan 5.3 系统软件进行 Meta 分析, 分析早期和晚期行 RRT 对 AKI 患者病死率、ICU 住院时间及肾脏功能恢复等的影响。**结果** 纳入 6 项研究, 共 1 298 例患者。结果显示, 早期 RRT 组和晚期 RRT 组总病死率比较差异无统计学意义($OR=1.10, 95\%CI:0.87\sim1.39, P=0.44$), 早期病死率比较差异无统计学意义($OR=1.00, 95\%CI:0.78\sim1.28, P=1.00$), 生存者 ICU 住院时间比较差异无统计学意义($MD=-0.52, 95\%CI:-2.60\sim1.56, P=0.63$), 生存者肾脏恢复概率比较差异无统计学意义($OR=1.56, 95\%CI:0.72\sim3.39, P=0.26$)。**结论** 提前启动 RRT 可能不能改善预后, 使患者受益。

[关键词] 急性肾损伤; 肾脏替代治疗; 危重症; Meta 分析

[中图法分类号] R459.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)12-2070-06

Effect of different initiation times for renal replacement therapy on prognosis of acute kidney injury patients: a Meta-analysis

NIE Danyang¹, TANG Zhongping^{2△}, WANG Heyan², FANG Li², WANG Difen³

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Critical

Care Medicine, Guiyang First People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China;

3. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou

Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of renal replacement therapy (RRT) initiated at different times on the prognosis of patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** Related randomized controlled trials of RRT initiated at different times published on PubMed, Medline, Embase, and Cochrane Library Clinical Trials from January 2000 to January 2018 were searched. Quality evaluation was evaluated based on Cochrane Systematic Review Manual and RevMan 5.3 system software was used for Meta-analysis. The effect of early and late RRT on AKI patients' mortality, ICU hospital stays and renal function recovery were analyzed. **Results** 6 studies including 1298 patients were retrieved and analyzed. There was no significant difference in overall mortality between the early RRT group and the late RRT group ($OR=1.10, 95\%CI:0.87\text{ to }1.39, P=0.44$), and early mortality was not significantly different ($OR=1.00, 95\%CI:0.78\text{ to }1.28, P=1.00$). There was no statistical difference in ICU hospital stays [$MD=-0.52, 95\%CI:-2.60\text{ to }1.56, P=0.63$] and no statistical difference in renal function recovery rate among the survivors ($OR=1.56, 95\%CI:0.72\text{ to }3.39, P=0.26$). **Conclusion** Early initiation of RRT may not improve mortality and benefit patients.

[Key words] acute kidney injury; renal replacement therapy; critical illness; Meta-analysis

急性肾损伤(AKI)是危重患者常见的并发症。根据 2012 年全球肾脏病预后组织(KDIGO)制定的 AKI 标准, 学界对多个国家 ICU 中并发 AKI 的概率进行统计, 结果显示发病率高达 50%, 且病死率较非

AKI 患者明显增高^[1-4]。肾脏替代治疗(RRT)是 AKI 治疗的基石, 其方式、透析剂量、抗凝剂及紧急启动 RRT 的时机已有较统一的认识^[5], 但对于没有合并危及生命的并发症的患者, 是否应该提前实施 RRT 进

行干预仍存在争议^[6-12]。早期启动 RRT 治疗可更好地控制液体平衡,纠正电解质紊乱,去除尿毒症毒素,预防代谢性脑病等并发症^[13];但同时也增加了 RRT 相关并发症的发生概率,如导管相关性血流感染,抗凝导致的出血,有益成分的丢失及低磷血症等,最终导致病死率升高^[14]。因此,笔者对与之相关的随机对照试验(RCT)研究进行了系统的 Meta 分析,以明确早期行 RRT 能否提高 AKI 患者的生存率及改善预后,为临床医疗提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索 PubMed/Medline、Embase 及 Cochrane Library 临床试验注册中心 3 个电子数据库的英文文献(起止时间:2000 年 1 月至 2018 年 1 月),检索词为:acute kidney injury, AKI, renal replacement therapy, RRT, hemodialysis, hemopurification, HDF, hemofiltration, dialysis, timing, initiation, start, early。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)公开发表的 RCT;(2)研究对象为符合 ICU 入住标准的 AKI 患者,年龄大于或等于 18 岁;(3)研究有明确比较早期和晚期启动 RRT 对临床预后的影响,早期定义为 AKI 患者没有并发症及生命的并发症之前开始 RRT,晚期定义为当患者出现危及生命的并发症时启动 RRT;(4)提供原始数据及其优势比(OR)和 95%CI,或 $\bar{x} \pm s$ 相关数据。

1.2.2 排除标准 (1)回顾性研究;(2)动物实验;(3)无法获取全文的文献,以及综述、系统分析、病例报道、信件、二次文献或疑似二次文献;(4)没有明确比较病死率、ICU 住院时间或者肾功能恢复情况。

1.3 数据提取 提取的数据包括基本特征:作者名称,出版年份,国家,研究设计,病例数,随访时间,平均年龄,男女比例,“早期 RRT”和“晚期 RRT”的定义,RRT 模式,急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分,序贯器官衰竭评估(SOFA)

评分,血肌酐,血尿素氮,24 h 尿量等。主要观察结果:病死率(包括早期病死率和总病死率);次要观察结果:ICU 住院时间、总住院时间、肾功能恢复概率。

1.4 质量及偏倚风险评估 该研究纳入的文献均为 RCT 研究,以 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估工具进行风险评估。Cochrane 偏倚风险评估工具,主要从选择(包括随机序列产生和分配隐藏)、实施(包括对研究者和受试者施盲)、测量(研究结局盲法评价)、随访(结局数据的完整性)、报道(选择性报道研究结果)及其他(其他偏倚来源)6 个方面,总计 7 个条目对偏倚风险进行评估。对每个条目依据偏倚风险评估准则做出“低风险偏倚”“高风险偏倚”和“不清楚”的判定结果。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 国际协作组织提供的 RevMan5.3 软件进行数据的处理,定量变量资料使用 MD 及 95%CI 表示;二分类变量使用 OR 及 95%CI 表示。对所得结果进行异质性检验,当 $I^2 < 50\%$ 时,使用固定效应模型进行合并;当 $I^2 > 50\%$ 时,提示有明显异质性,使用随机效应模型进行合并。整合结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到 1 993 篇文章,通过筛选流程(图 1),最终共纳入 6 篇文献^[15-20],纳入病例 1 298 例。文献内容涉及地区包括加拿大、法国、印度、荷兰,全部为英文文献。

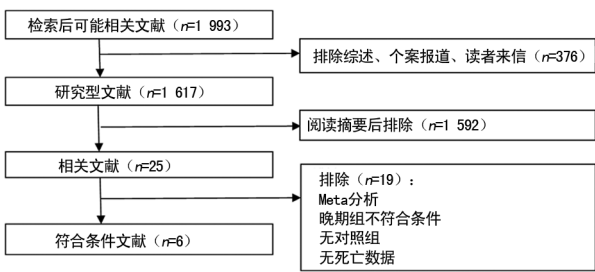


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	年份	实验设计	病因	例数(n)		血肌酐(μmol/L)		SOFA 评分(分)	
				早期组	晚期组	早期组	晚期组	早期组	晚期组
WALD 等 ^[15]	2015	多中心	综合	48	52	286(196~528)	250(200~323)	13.3±2.5	12.8±3.0
JAMALE 等 ^[16]	2013	单中心	内科	102	106			7.6±3.3	8.2±3.1
COMBES 等 ^[17]	2015	多中心	心脏手术后	112	112	148±81	162±77	11.5±2.8	12.0±2.9
BOUMAN 等 ^[18]	2002	双中心	综合	35	36			10.1±2.2	10.6±1.9
PAYEN 等 ^[19]	2009	多中心	综合	37	39	189.2±95.8	187.9±116.9	11.6±3.4	10.4±2.9
GAUDRY 等 ^[20]	2016	多中心	综合	311	308	287.3±123.7	282.9±116.7	10.9±3.2	10.8±3.1

SOFA 评分:序贯器官衰竭评分

表 2 纳入研究的早期 RRT 组和晚期 RRT 组定义

参考文献	早期 RRT 标准	晚期 RRT 标准
WALD 等 ^[15]	随机分组后 12 h 内启动 RRT	SCr>4 mg/dL 或尿量小于 0.3 mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 持续 48 h 或 BUN>36 mmol/L 或并发危及生命的并发症需紧急启动 RRT
JAMALE 等 ^[16]	BUN>3.89 mmol/L 或血清肌酐 389 μmol/L	并发危及生命的并发症,需紧急启动 RRT
COMBES 等 ^[17]	随机分组后 24 h 内启动 RRT	SCr>222 μmol/L 或尿量小于 0.3 mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 持续 48 h 或 BUN>36 mmol/L或并发危及生命的并发症需紧急启动 RRT
BOUMAN 等 ^[18]	随机分组后 12 h 内启动 RRT	BUN>40 mmol/L 或 K>6.5 mmol/L 或严重肺水肿
PAYEN 等 ^[19]	随机分组后 24 h 之内启动 RRT	并发危及生命的并发症,需紧急启动 RRT
GAUDRY 等 ^[20]	确诊 AKI 3 级 6 h 内启动 RRT	K>6.0 mmol/L 或 pH<7.15 或液体超负荷导致严重的肺水肿或 BUN>6.22 mmol/L 或少尿持续超过 72 h

BUN:血清尿素氮;SCr:血清肌酐;K:血清钾离子

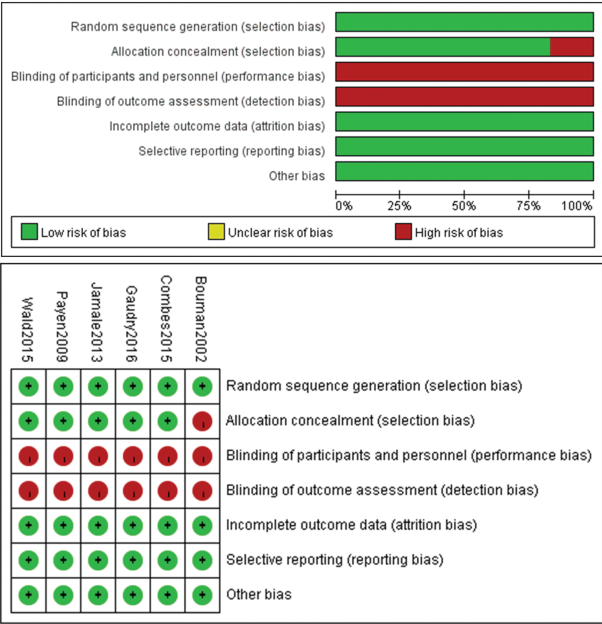


图 2 纳入 RCT 研究的偏倚风险评估结果

2.2 纳入研究特征 所有纳入研究的基本特征见表 1。在这些研究中,有 5 项研究是多中心的研究^[15,17-20],一项是单中心研究^[16]。其中一项研究的研究对象为心脏手术后患者^[17],其余 5 个研究对象为混合患者。各研究间早期组和晚期组患者基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。6 项研究均以出现危及生命并发症(包括氮质血症、少尿、肺水肿、高钾血症和顽固性代谢性酸中毒)需紧急启动 RRT 为晚

期组,见表 2。
2.3 偏倚分析结果 5 项研究报道了随机序列产生和分配隐藏,均为低风险;均未采用盲法,为高风险;测量、随访、报道均为低风险(图 2)。总体而言,纳入的随机对照试验偏倚风险较低。鉴于本研究仅纳入 6 项研究,尚未达到保持较高检验效能所需要的最低文献数量($n=17$),因此并未对研究进行有关发表偏倚的评估。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总病死率 5 个研究^[15-18,20]提供了总病死率的数据,共 1 222 例患者。早期 RRT 组 41.9% (255/608),晚期 RRT 39.6% (243/614) 的患者最终死亡。经检测纳入研究的异质性较小($I^2=1\%$, $P=0.40$),采用固定效应模型进行分析,结果提示早期 RRT 组与晚期 RRT 组总死亡风险比较差异无统计学意义($OR=1.10$,95% $CI:0.87\sim1.39$, $P=0.44$),见图 3。

2.4.2 早期病死率 4 个研究^[15,18-20]提供了 28 d 病死率的数据,1 个研究^[17]提供了 30 d 病死率数据,共 1 090 例患者。早期 RRT 组 39.0% (212/543),晚期 RRT 组 38.9% (213/547) 的患者早期死亡。经检测纳入的研究异质性较小($I^2=0\%$, $P=0.84$),采用固定效应模型进行合并,结果提示早期 RRT 组与晚期 RRT 组的早期死亡风险比较差异无统计学意义($OR=1.00$,95% $CI:0.78\sim1.28$, $P=1.00$),见图 4。

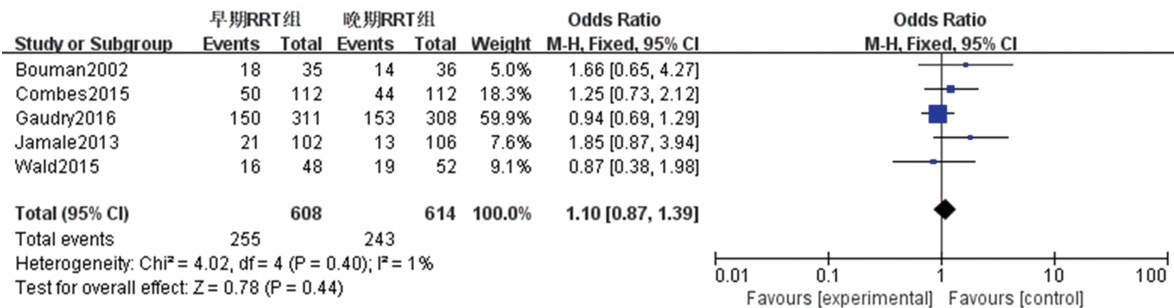


图 3 提前启动 RRT 对 AKI 患者总病死率的 Meta 分析

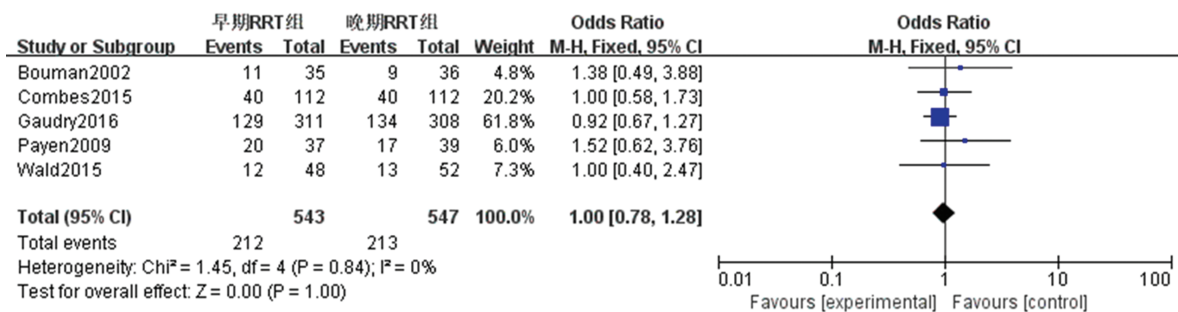


图 4 提前启动 RRT 对 AKI 患者 28 d 病死率的 Meta 分析

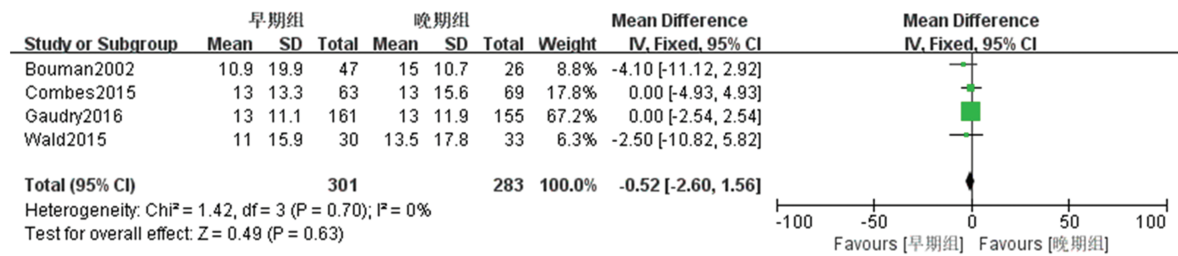


图 5 提前启动 RRT 对 AKI 患者 ICU 住院时间的 Meta 分析

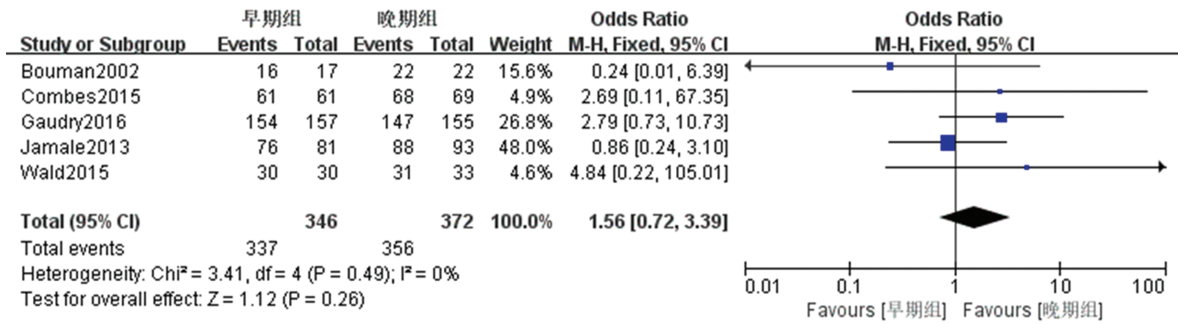


图 6 提前启动 RRT 对 AKI 患者肾功能恢复的 Meta 分析

2.4.3 ICU 住院时间 4 个研究^[15,17-18,20] 提供了生存者的 ICU 住院时间数据,共 584 例患者。由于纳入的研究异质性较小($I^2=0\%$, $P=0.70$),采用固定效应模型进行分析,早期 RRT 组与晚期 RRT 组存活患者的 ICU 住院时间比较差异无统计学意义($MD=-0.52, 95\%CI: -2.60\sim 1.56, P=0.63$),见图 5。

2.4.4 肾功能恢复 5 个研究^[15-18,20] 均以不需要长期规律透析治疗为肾功能恢复标准,提供了生存者肾功能恢复的数据,共 718 例患者。早期 RRT 组 97.4%(337/346),晚期 RRT 组 95.7%(356/372)的患者最终肾功能恢复,不需要长期肾脏替代治疗。因纳入的研究异质性较小($I^2=0\%$, $P=0.49$),采用固定效应模型行分析,结果显示,早期 RRT 组与晚期 RRT 组肾功能恢复概率比较差异无统计学意义($OR=1.56, 95\%CI: 0.72\sim 3.39, P=0.26$),见图 6。

3 讨 论

随着医疗技术的进步,体外循环技术的革新,抗凝技术的完善及高质量的滤器出现,RRT 近年来更广泛地应用于治疗并发 AKI 的危重症患者。但 RRT

实施的最佳时机尚无定论,是争论的焦点。4 项 Meta 分析提示,早期行 RRT 可能会降低 AKI 患者的病死率,然而这些数据大部分来自观察性研究,可能存在偏差分配和证据质量不足,影响结论的可靠性^[21-24]:(1)观察性研究早期 RRT 组患者的病情较轻;(2)有一部分患者可避免 RRT 治疗,自行恢复肾功能。例如在 AKIKI 研究中,晚期 RRT 组中高达 49% 的患者避免了 RRT^[20]。这两者都可以解释观察性研究中早期 RRT 组预后较好的原因。因此,启动 RRT 的最佳时机不能从观察性研究中准确获得。

本研究纳入 6 个 RCT 研究,其中 5 个 RCT 研究为 10 年内的研究,累计 1 298 例患者。AKI 的诊断均采用当时的国际化标准,晚期 RRT 组均以并发危及生命的并发症时紧急启动 RRT 为标准。经过统计学分析,本研究发现早期 RRT 与晚期 RRT 相比,其早期病死率和总病死率均比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,两组患者的 ICU 住院时间和肾功能恢复概率比较差异均无统计学意义。本研究结果提示,可能提前启动 RRT 不能改善预后,使患者获益。

与之前有关 RRT 时机的 Meta 分析相比,本研究有以下 4 个特点,增加了结果的可靠性:(1)本研究使用标准的 Cochrane 协议,纳入了质量较高的 RCT 研究,并且有 5 个研究为 10 年内的研究。(2)纳入的 6 个研究早期 RRT 组和晚期 RRT 组分组依据基本一致,均以并发危及生命并发症为晚期 RRT 组,实验设计的异质性很小。(3)Meta 显示总病死率、早期病死率、ICU 住院时间及肾脏功能恢复概率的 I^2 值均小于 5%,提示基本无统计学异质性。(4)本研究结果和大部分对 RCT 研究进行的 Meta 分析结果一致^[25]。

同时,本研究也存在着局限性。(1)原发病的严重程度、并发症、手术后并发症和 RRT 启动前的液体平衡等混杂因素均可影响预后,本研究纳入的 RCT 设计上均没有明确区分上述因素。(2)本研究没有找到影响病死率的其他因素的更多证据,因此不能由这一单一介入的结果来得出相关的结论。(3)对于一个纳入 6 篇文献的研究,可能存在着难以估计的发表偏倚。(4)大部分纳入的研究,临床治疗的决策来自不同地域的临床医生,增加了研究的异质性和结果的偏差。

2016 年分别发表于《新英格兰医学杂志》的 AKI-KI 和发表于《JAMA》杂志的 ELAIN 研究得出了截然不同的结论:ELAIN 研究支持早期 RRT 治疗,而 AKIKI 研究却没有观察到早期 RRT 的优势^[20]。仔细阅读这两篇研究发现,两个研究关于“早期”和“晚期”定义不同,ELAIN 的晚期组相当于 AKIKI 的早期组;同时它们的研究对象存在很大的差异,ELAIN 的对象为外科术后并发 AKI 的患者,而 AKIKI 的研究对象为所有 AKI 患者,无论什么病因。因此,得出这样的结果可能并不矛盾,相反提供了很好的思路:影响 AKI 预后的因素很多,不同的病因、并发症,甚至 AKI 所处的不同病理阶段,其 RRT 最佳时机均可能存在着巨大的差异^[26]。

基于上述分析,目前尚缺乏确切的证据证实提前启动 RRT 可改善 AKI 患者的预后。结合第 17 届 ADQI 国际会议共识“引进精准 RRT”,本课题组为即将开展的研究提出 3 点建议:(1)纳入研究对象尽可能为特定病因,如脓毒症或者外科手术后患者,避免混合人群;(2)统一定义早期和晚期 RRT 时间,可以促进达成可靠的结论;(3)研究的终点结果和 RRT 的相关参数,应尽可能一致。

综上所述,对 ICU 中没有合并危及生命并发症的 AKI 患者,提前启动 RRT 可能不能改善早期及远期病死率,不能缩短 CIU 住院时间,也不能减少远期 RRT 依赖,提高肾功能恢复的概率。由于本研究存在上述局限性,结论应谨慎解读。同时需要更精准、

更合理的试验来证实这一结果。

参考文献

- [1] HOSTE E A, BAGSHAW S M, BELLOMO R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8):1411-1423.
- [2] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): C179-184.
- [3] AHLSTRM A, TALLGREN M, PELTONEN S, et al. Survival and quality of Life of patients requiring acute renal replacement therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(9): 1222-1228.
- [4] UCHINO S, KELLUM J A, BELLOMO R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. *JAMA*, 2005, 294(7):813-818.
- [5] KELLUM J A, RONCO C. The 17th acute disease quality initiative international consensus conference: introducing precision renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2016, 42(3):221-223.
- [6] VAARA S T, REINIKAINEN M, WALD R, et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(9):1577-1585.
- [7] GIBNEY N, HOSTE E, BURDMANN E A, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3):876-880.
- [8] BAGSHAW S M, UCHINO S, BELLOMO R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury[J]. *J Crit Care*, 2009, 24(1):129-140.
- [9] ZARBOCK A, KELLUM J A, SCHMIDT C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury the ELAIN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(20):2190-2199.
- [10] YOON P J, AN J N, HYUN J J, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves survival of elderly patients with acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1): 260-264.
- [11] BAGSHAW S M, LAMONTAGNE F, JOANNIDIS M, et al. When to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: comment on AKIKI and ELAIN[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1):245-246.
- [12] BAMP B, ROMANO T G, MENDES P V, et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients: systematic review and meta-analysis [J]. *J Inten Care Med*, 2017(4):885066617710914.

- [13] WALD R,BAGSHAW S M. The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: is earlier truly better? [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (8): 1933-1934.
- [14] SELBY N M,MCINTYRE C W. Predicting and managing complications of renal replacement therapy in the critically ill [J]. Blood Purif,2012,34(2):171-176.
- [15] WALD R,ADHIKARI N K,SMITH O M,et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2015,88(4):897-904.
- [16] JAMALE T E,HASE N K,KULKARNI M,et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62 (6): 1116-1121.
- [17] COMBES A,BRÖCHOT N,AMOUR J,et al. Early high-volume hemofiltration versus standard care for post-cardiac surgery shock. the HEROICS study[J]. Am J Respir Crit Care Med,2015,192(10):1179-1190.
- [18] BOUMAN C S,OUDEMANS-VAN STRAATEN H M, TIJSEN J G,et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure;a prospective, randomized trial[J]. Crit Care Med, 2002,30(10):2205-2211.
- [19] PAYEN D,MATEO J,CAVAILLON J M,et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis;a randomized controlled trial[J]. Crit Care Med,2009,37(3):803-810.
- [20] GAUDRY S,HAJAGE D,SCHORTGEN F,et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit[J]. N Engl J Med,2016,375(2):122-133.
- [21] LIU Y,DAVARI-FARID S,ARORA P,et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2014,28(3):557-563.
- [22] KARVELLAS C J,FARHAT M R,SAJJAD I,et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care,2011,15(1):R72.
- [23] SEABRA V F,BALK E M,LIANGOS O,et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis,2008,52(2):272-284.
- [24] WANG X,JIE Y W. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Ren Fail,2012,34(3):396-402.
- [25] LAI T S,SHIAO C C,WANG J J,et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ann Intens Care,2017,7(1):38-44.
- [26] INVESTIGATORS P,YEALY D M,KELLUM J A,et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (18): 1683-1693.

(收稿日期:2018-11-30 修回日期:2019-02-06)

(上接第 2069 页)

- 索乳膏治疗小儿包茎的临床应用(附 237 例报告)[J]. 中华男科学杂志,2017,23(7):635-638.
- [14] PILEGGI FDE O,VICENTE Y A. Phimotic ring topical corticoid cream (0.1% mometasone furoate) treatment in children[J]. J Pediatr Surg,2007,42(10):1749-1752.
- [15] ZAVRAS N,CHRISTIANAKIS E,MPOURIKAS D,et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone propionate 0.05%: a clinical study in 1 185 boys[J]. J Pediatr Urol,2009,5(3):181-185.
- [16] MORENO G,CORBALÁN J,PENALOZA B,et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys[J]. Cochrane Database Syst Rev,2014,2(9):1-42.
- [17] ZAMPIERI N,CORROPOLO M,ZUIN V,et al. Phimosis and topical steroids: new clinical findings[J]. Pediatr Surg Int,2007,23(4):331-335.
- [18] 安冰,郑成中,倪容华,等. 气囊导管扩张术治疗小儿包茎临床效果分析[J]. 中国医药,2018,13(6):906-909.
- [19] LEE C H,LEE S D. Effect of topical steroid (0.05% clo-betasol propionate) treatment in children with severe phimosis[J]. Korean J Urol,2013,54(9):624-630.
- [20] MAKHIJA D,SHAH H,TIWARI C,et al. Outcome of topical steroid application in children with non-retractile prepuce[J]. Dev Period Med,2018,22(1):71-74.
- [21] 王复然,钟红继,陈易,等. 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗儿童原发性包茎的疗效分析[J]. 中华男科学杂志,2016,22(12):1143-1145.
- [22] 周广伦,尹鉴淳,杨志林,等. 局部外用糖皮质激素治疗小儿严重包茎的疗效观察[J]. 中国医师杂志,2018,20(12):1841-1843.
- [23] REDDY S,JAIN V,DUBEY M,et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis:a long-term prospective study[J]. Acta Paediatr,2012,101(3):e130-133.

(收稿日期:2018-12-04 修回日期:2019-03-12)