

·指南解读·

《2022 AUA/CUA/SUFU 指南:女性复发性单纯性尿路感染》的非抗生素治疗

文杰, 贾莫涵, 双卫兵*

(山西医科大学 第一临床医学院, 太原 030001)

摘要: 尿路感染发病普遍, 复发率高, 超过半数的女性有过一次以上尿路感染的经历。因此对于女性复发性单纯性尿路感染患者而言, 规范性地预防和治疗具有极其重要的意义。本文对美国泌尿外科协会 (American Urological Association, AUA)、加拿大泌尿外科协会 (Canadian Urological Association, CUA) 及尿动力学、女性盆腔医学和泌尿生殖重建学会 (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction, SUFU) 2022年更新的女性复发性单纯性尿路感染指南进行了解读, 并结合相关的循证医学证据进行了总结, 以期对女性复发性单纯性尿路感染的临床预防与治疗有所帮助。

关键词: 尿路感染; 女性; 马尿酸乌洛托品; 蔓越莓; 雌激素

中图分类号: R691.3

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-037-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.08

Interpretation of the 2022 AUA/CUA/SUFU guidelines for non-antibiotic treatment of recurrent uncomplicated urinary tract infections in women

Wen Jie, Jia Mohan, Shuang Weibing

*The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China**Corresponding author: Shuang Weibing, E-mail: shuangweibing@126.com*

Abstract: Urinary tract infection is a common disease with high recurrence rate. More than half of women have experienced at least one urinary tract infection in their lifetime. Therefore, for female patients with recurrent uncomplicated urinary tract infection, standardized prevention and treatment is of great significance. This article interprets the guidelines for women with recurrent uncomplicated urinary tract infections updated in 2022 by the American Urological Association, the Canadian Urological Association, and the Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction, and summarizes relevant evidence-based medical evidence, hoping to help the clinical prevention and treatment of recurrent uncomplicated urinary tract infections in women.

Keywords: Urinary tract infection; Female; Hexamethylenetetramine; Cranberry; Estrogen

尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 在微生物学上被定义为尿路上皮对微生物病原体的炎症反应, 是仅次于中耳炎的第二常见细菌感染性疾病, 全世界范围内每年影响着约 1.5 亿人的健康, 其发病高峰在 20 岁左右的青年和 85 岁以上的老年人^[1-2]。复发性单纯性尿路感染 (recurrent urinary

tract infections, rUTI), 单纯性的定义是患者的尿道解剖和功能正常, 且没有易患尿路感染的已知因素^[3]; 复发性的定义为半年内至少发生 2 次或 1 年至少发生 3 次尿路感染^[4-5]。有研究表明, 女性有症状的尿路感染的终生风险高达 50%, 而且成年女性更容易患尿路感染, 其 6 个月后复发率为 20%~40%^[6-7]。尿路感染作为一种常见病, 影响着所有年龄段和种族的女性, 并且给患者也带来了沉重的经济负担^[8]。2019 年 5 月, 美国泌尿外科协会 (American Urological Association, AUA)、加拿大泌尿外科协

基金项目: 山西省科技合作交流专项 (202104041101035);
山西省重点研发计划项目 (社会发展方面)
(201803D31103)

※通信作者: 双卫兵, E-mail: shuangweibing@126.com

会(Canadian Urological Association, CUA)及尿动力学、女性盆腔医学和泌尿生殖重建学会(Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction, SUFU)共同合作,发布了女性复发性单纯性尿路感染(Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women)的指南^[3],旨在为rUTI的评估和管理提供指导,通过减少UTI事件的复发来改善患有rUTI的女性的临床结果和生活质量,避免不合理使用抗生素,并减少抗生素耐药性和相关不良事件的风险。2022年9月,AUA/CUA/SUFU更新了2019年女性复发性单纯性尿路感染的指南^[9],补充了非抗生素对在预防与治疗方面重要作用。

1 rUTI治疗现状

目前女性rUTI临床上的主要治疗方法依然是使用抗生素。对于一般女性人群,推荐的临床一线用药为呋喃妥因、磷霉素、复方新诺明(TMP-SMX),而对于孕妇使用头孢氨苄等治疗,但长期使用头孢菌素类抗生素治疗可能会进一步增加 β -内酰胺酶耐药性,因此一般女性人群中不推荐再使用该药物。通常建议抗生素的使用不超过7 d^[10-11]。尽管使用抗生素来治疗UTI是非常有效的,但其导致泌尿道病原体产生耐药性和其他不良反应,如损伤肠道微生物稳态等也十分常见。因此,人们不断寻求更优的抗生素治疗策略以及抗生素的替代品来治疗UTI,以便减少细菌对抗生素产生耐药性和UTI的复发^[12-14]。

2 rUTI的非抗生素治疗

2.1 乌洛托品 乌洛托品(Methenamine),别称有六亚甲基四胺。在2022年9月更新指南中提出了使用乌洛托品作为预防措施来代替抗生素。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准乌洛托品用于预防6岁及以上患者复发性尿路感染。批准的乌洛托品的两种配方为马尿酸乌洛托品(Methenamine Hippurat)和杏仁酸乌洛托品(Methenamine mandelate)^[15]。建议用法为:马尿酸乌洛托品2次/d,每次1 g;杏仁酸乌洛托品4次/d,每次1 g^[16]。FDA批准了乌洛托品的预防用法,但并没有对预防的持续用药时间提供具体的指导和参考。

McAllister等^[17]总结了4个病例研究。这项研究中,全部4例患者均有复发性尿路感染病史(患者均在1年内发生过3次或6个月内发生过2次尿路感

染),每位患者每天服用2次500 mg马尿酸乌洛托品。结果显示,每位受试者的尿路感染症状都有所改善,而且在第1个月至第6个月的马尿酸乌洛托品治疗期间,患者没有出现有症状的尿路感染复发。

Harding等^[18]通过一项非盲法随机试验,评估了甲氧苄氨嘧啶(Trimethoprim)与马尿酸乌洛托品的临床效果。结果显示,马尿酸乌洛托品显著减少了尿路感染的发作次数,达到了与每日预防性使用抗生素治疗相当的水平。这一结果证实了该非抗生素替代治疗是可临床应用的新方案。随后,该研究团队又开展了一项研究^[19],结果显示,虽然马尿酸乌洛托品组的UTI发作率比抗生素组高55%,但UTI绝对发作次数的差异仅为0.49次/年,表明使用马尿酸乌洛托品预防性治疗的效果并不逊色于抗生素治疗的效果,证实了成年女性患者可使用马尿酸乌洛托品进行预防性治疗。

针对妇科手术且术后留置尿管的两项研究证实^[20-21],患者在未使用抗生素预防的情况下,接受了气囊导尿管置入术,与未接受预防治疗组相比,预防性地给予手术患者马尿酸乌洛托品能够显著降低术后出现菌尿和术后有症状与无症状尿路感染的发生率,且未发现重大不良事件。预防性给予马尿酸乌洛托品,能显著降低因留置导管而导致的尿路感染发生率^[21]。

长期留置尿管的患者发生UTI的风险会增加^[14]。Kostiala等^[22]研究了123例长期留置导尿管(平均81 d)患者预防性使用马尿酸乌洛托品和呋喃妥因的临床效果。该研究随机分为3组,第一组($n=40$)每天口服1 g马尿酸乌洛托品2次,第二组($n=42$)每天口服50 mg呋喃妥因3次,最后一组($n=41$)为对照组,不给予任何治疗。结果显示:观察1周时,对照组、呋喃妥因组和马尿酸乌洛托品组出现UTI情况分别有79%、30%和39%;2周时,对照组、呋喃妥因组和马尿酸乌洛托品组相应UTI发生率分别为100%、58%和77%;在6周时,几乎所有患者都有菌尿。研究还发现,马尿酸乌洛托品组患者治疗有症状的尿路感染所需要的抗菌药物明显少于对照组,几乎是对照组所需抗生素药物用量的一半,且使用马尿酸乌洛托品组无不良事件的报告^[22]。Norrman等^[23]研究发现,留置导尿管的患者使用马尿酸乌洛托品后,出现症状性UTI的频率降低了。与对照期相比,使用马尿酸乌洛托品期间尿路感染发生率较低。此外,在马尿酸乌洛托品治疗期间,导尿管置换率也显著低于对照期。

菌尿是rUTI的危险因素,但并不一定会导致有症状的尿路感染发生。虽然上述研究报告均显示预防性使用乌洛托品可以使菌尿感染的发生率下降,但并非每一项研究都记录了有症状的尿路感染的发生率。也有研究显示,一旦停用乌洛托品,菌尿或UTI的发生率可能更高^[10]。预防性使用马尿酸乌洛托品或杏仁酸乌洛托品已被证明能够有效地降低患者发生UTI的概率。对于复发性UTI或泌尿生殖道术后的患者,马尿酸乌洛托品可能无法避免留置导尿管后UTI的发生,但它可以延迟患者留置导尿管后UTI的急性发生时间并降低之后UTI的发生率;并可以减少后续抗生素的使用,一定程度上减缓复发性尿路感染患者对抗生素产生耐药性。但仍需要进一步的研究来确定乌洛托品的有效剂量和最佳持续时间,以明确预防尿路感染的使用方法。指南更新后仍建议“临床医生可以预防性开具抗生素,以降低曾被诊断为尿路感染的所有年龄段女性发生尿路感染的风险(证据等级:B级)”。

2.2 蔓越莓 全球抗生素耐药性和UTI复发率的增加促使人们探索和评估新的治疗策略。相关研究显示,食用蔓越莓可有效减低女性尿路感染的发生率和严重程度,并可防止病菌在泌尿道发生黏连^[24]。蔓越莓原产于新西兰,富含多种黄酮类似物,特别是原花青素、花青素、黄酮醇以及酚酸和苯甲酸盐。目前,新鲜的蔓越莓果干以及它的衍生产品(果汁、提取物等)已被广泛地推荐为一种天然的抗生素替代品^[20]。

蔓越莓对泌尿道感染的预防作用的机制尚不明确,目前的假说为两个方面:①蔓越莓提取物作为抗黏附剂,能防止或抑制病原体对尿路上皮细胞受体的黏附的能力^[25]。蔓越莓多酚通过阻止或抑制尿路大肠杆菌的黏附,从而防止细菌定植和UTI进展^[26-27]。摄入过蔓越莓提取物的患者的尿液中菌株的黏附和生物膜形成显著减少^[28]。对减少UTI的发生率起一定的作用。②尿液抗黏附能力和Tamm-Horsfall蛋白(THP)含量存在正相关,被称为非特异性防御机制。蔓越莓的代谢衍生产物会对细菌黏附素产生突触后抑制作用,此外,蔓越莓的抗黏附作用还可能与在肾脏中诱导抗黏附THP有关。但也有相关文献提示细菌与宿主细胞黏附的突触后抑制与THP无关^[29]。

尽管大量的流行病学和干预研究已经证明蔓越莓制品在UTI预防方面的有效性^[30],但这些研究结果好坏参半^[31-32]。2007年的一项荟萃分析显示,蔓越

莓的摄入量与预防尿路感染有关,以蔓越莓为基础的产品对于减少尿路感染的发病率有益^[33]。Jepson等^[34]2008年报道了蔓越莓汁可预防妇女症状性UTI,特别是复发性UTI的发生。但2012年Jepson等^[35]在蔓越莓预防摄入量和治疗尿路感染的辅助疗法方面得出的结论却是,与安慰剂组以及对照组相比,蔓越莓产品未能显著地减少尿路感染的发生。Barbosa-Cesnik等^[36]研究发现:与使用安慰剂的女性相比,蔓越莓汁对UTI并没有保护效应。2021年的一项荟萃分析结果显示^[37]:在易感人群中,食用蔓越莓产品者患尿路感染的风险比不食用蔓越莓产品者降低30%,蔓越莓可能有助于预防和治疗易感人群的尿路感染,特别是对于复发性尿路感染者、儿童和使用留置导管的患者。Caljouw等^[38]在健康状况欠佳的老年人群中,开展了一项关于蔓越莓胶囊的有效性的评估研究。研究结果显示,对于基线有尿路感染高风险的人群,每天服用两次蔓越莓胶囊可以显著降低尿路感染发病率。

有研究表明,蔓越莓果汁比蔓越莓胶囊或片剂更有效。可能是因为喝蔓越莓汁同时摄入了液体(水),影响了蔓越莓汁的抗菌活动度。此外,由于蔓越莓保护尿路感染的确切机制尚不明确,蔓越莓汁预防效果好的原因也不排除果汁中的某些添加剂或其他未知物质而产生的协同效应。

蔓越莓制品可以辅助女性来治疗反复尿路感染仍缺乏强有力的证据支持。由于缺乏持续使用蔓越莓超过一年的研究,因此未来需要进行更长持续时间的临床观察来验证蔓越莓在女性rUTI治疗中的作用。但有研究提示,摄入蔓越莓可以预防易感人群的尿路感染。因此在AUA/CUA/SUFU发布女性rUTI指南中仍然保留了“支持临床医生可以为患有尿道炎的妇女提供蔓越莓作为预防措施”(证据等级:C级)的这一观点。

2.3 雌激素 更年期使女性更易患UTI,因为雌激素水平较低通常会导致泌尿生殖道上皮的改变,进而导致泌尿生殖道微生物群的变化^[39]。

卵巢主要分泌的雌激素是 β -雌二醇,但雌二醇的主要来源是外周组织中雄烯二酮的腺外转化^[40]。雌二醇羟基化形成雌三醇,尿液中的主要雌激素是雌三醇。上皮细胞的分化和维持主要是通过ER- α 和ER- β 两种雌激素受体介导的。这些受体在阴道远端、膀胱三角区、尿路上皮细胞和黏膜下血管复合体中均有表达。ER- β 在膀胱中占主导地位,ER- α 则在阴道中占主导地位^[41]。

尿路感染的发生通常是由于宿主的防御与细菌毒性两者之间不平衡的相互作用引起的。雌激素是细胞生长和分化的有效调节因子。绝经前妇女雌激素循环促进阴道乳酸杆菌定植。阴道雌激素水平的增加提高了阴道上皮细胞所占的比例,从而产生了更多的糖原,这表明雌激素能够促进阴道上皮内的糖原储存的作用,有利于乳酸杆菌繁殖。乳酸杆菌又将糖原转化为乳酸、过氧化氢和抗菌肽(例如细菌素),维持阴道较低(酸性)的pH值($\text{pH} < 4.5$),并抑制泌尿系统病原体的生长。绝经后雌激素水平下降导致泌尿生殖道化学环境和结构发生变化(如残余尿量增加以及阴道共生乳酸杆菌缺失导致阴道pH增加)从而增加UTI的风险。

一项纳入了93例有复发性尿路感染病史的绝经妇女的随机对照研究发现^[42]:局部使用雌三醇乳膏组相较于安慰剂组,UTI的发生率显著降低。在雌三醇乳膏组中,61%的患者阴道内的乳酸杆菌在治疗1个月从无恢复至正常,阴道pH值平均从5.5下降至3.8,肠道细菌的阴道定植率也从67%下降到31%,而安慰剂组无明显变化。该研究表明:在阴道内使用雌三醇乳膏可以影响阴道pH值和微生物菌群,从而降低UTI的发生率。但是雌三醇组有20%的患者出现了阴道刺激、灼热或瘙痒等不良反应。

在多项口服雌激素预防老年妇女反复尿路感染的随机对照研究证实^[43-46],与使用安慰剂相比,口服雌激素不会降低复发性UTI的发生率或增加经治疗后妇女尿路中乳酸杆菌的数量。而且口服雌激素的患者乳房压痛和轻度阴道失血的症状有所增加^[47]。

Robinson等^[48]研究发现,雌激素水平的升高对膀胱三角区和尿道黏膜的影响也有助于增加尿道的闭合压力,因此雌激素在一定程度上可以改善尿失禁。外用雌激素可以缓解阴道、尿道和膀胱三角区的黏膜萎缩^[49]。

奥培米芬(Ospemifene)作为新一代选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM),于2013年获美国FDA批准上市,用于治疗女性绝经期外阴和阴道萎缩而引起的中至重度性交疼痛。该药物不会对患者的乳房、骨骼或心血管系统产生重大不良影响^[50]。可能是一种用于绝经后rUTI的非抗生素新选择,特别是那些有外阴阴道萎缩的患者^[51]。

口服雌激素不但不能预防复发性UTI,还会增加阴道出血等风险,因而不推荐作为治疗rUTI的手

段。局部使用雌激素在预防绝经后妇女复发性UTI中的治疗效果显著,已被欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)指南推荐用于该人群^[52];但是,阴道内雌激素预防也会产生如阴道刺激、灼热或瘙痒等不良反应。针对雌激素最佳剂量和预防持续时间的问题,目前尚未达成共识。指南更新中仍支持“对于患有尿道炎的围绝经期和绝经后妇女,如果没有雌激素治疗的禁忌证,临床医生应推荐阴道雌激素治疗以降低未来尿道炎的风险”(中度推荐;证据等级:B级)。

3 小结

日趋严重的抗生素耐药性和不良反应问题使得人们不得不寻求其替代品。近些年来,人们对于非抗生素治疗的探索取得了一系列积极的临床结果,非抗生素展现了十分可观的临床治疗潜力和应用前景,但目前的相关研究仍存在着风险偏倚高、证据级别低以及临床数据不全面等的问题。因此,在临床上,非抗生素治疗尚无法取代抗生素治疗。距离非抗生素类药物成为临床一线用药,未来还需要更多、更全面、偏倚更小,证据级别更高的相关临床研究。

参考文献:

- [1] Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(1): S1-S4.
- [2] Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(1): 1-13.
- [3] Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline [J]. *J Urol*, 2019, 202(2): 282-289.
- [4] Malik RD, Wu YR, Zimmern PE. Definition of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Which One to Adopt [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2018, 24(6): 424-429.
- [5] Harding C, Rantell A, Cardozo L, et al. How can we improve investigation, prevention and treatment for recurrent urinary tract infections—ICI—RS 2018 [J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38(5): S90-S97.
- [6] Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract [J]. *Infect Immun*, 2010, 78(2): 568-585.
- [7] Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17(2): 227-241.
- [8] Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, et al. Social and

- economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT) [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2018, 18(1): 107–117.
- [9] Anger JT, Bixler BR, Holmes RS, et al. Updates to Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline [J]. *J Urol*, 2022, 208(3): 536–541.
- [10] Naber KG, Bonkat G, Wagenlehner FME. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on Recurrent Urinary Tract Infections: What is the Difference [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(5): 645–646.
- [11] Taich L, Zhao H, Cordero C, et al. New paradigms in the management of recurrent urinary tract infections [J]. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(6): 833–837.
- [12] Tamadonfar KO, Omattage NS, Spaulding CN, et al. Reaching the End of the Line: Urinary Tract Infections [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(3).
- [13] Nik-Ahd F, Lenore Ackerman A, Anger J. Recurrent urinary tract infections in females and the overlap with overactive bladder [J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(11): 94.
- [14] González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations [J]. *Molecules*, 2020, 25(15): 3523.
- [15] Lo TS, Hammer KD, Zegarra M, et al. Methenamine: a forgotten drug for preventing recurrent urinary tract infection in a multidrug resistance era [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(5): 549–554.
- [16] HIPREX®. Product Information: HIPREX® oral tablets (methenamine hippurate oral tablets) [R]. Parsippany, NJ: Validus Pharmaceuticals LLC, 2017.
- [17] McAllister R, Allwood J. Recurrent multidrug resistant urinary tract infections in geriatric patients [J]. *Fed Prac*, 2014, 31: 32–35.
- [18] Harding C, Chadwick T, Homer T, et al. Methenamine hippurate compared with antibiotic prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections in women: the ALTAR non-inferiority RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2022, 26(23): 1–172.
- [19] Harding C, Mossop H, Homer T, et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial [J]. *BMJ*, 2022, 376: e068229.
- [20] Schiotz HA, Guttu K. Value of urinary prophylaxis with methenamine in gynecologic surgery [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(8): 743–746.
- [21] Tyreman NO, Andersson PO, Kroon L, et al. Urinary tract infection after vaginal surgery. Effect of prophylactic treatment with methenamine Hippurate [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1986, 65(7): 731–733.
- [22] Kostiala AA, Nyrén P, Runeberg L. Effect of nitrofurantoin and methenamine hippurate prophylaxis on bacteria and yeasts in the urine of patients with an indwelling catheter [J]. *J Hosp Infect*, 1982, 3(4): 357–364.
- [23] Norrman K, Wibell L. Treatment with methenamine hippurate in the patient with a catheter [J]. *J Int Med Res*, 1976, 4(2): 115–117.
- [24] Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(13): 988–996.
- [25] Ermel G, Georgeault S, Inisan C, et al. Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry [J]. *J Med Food*, 2012, 15(2): 126–134.
- [26] González de Llano D, Liu H, Khoo C, et al. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(8): 2166–2174.
- [27] Sanchez-Patan F, Barroso E, Van De Wiele T, et al. Comparative in vitro fermentations of cranberry and grape seed polyphenols with colonic microbiota [J]. *Food Chem*, 2015, 183: 273–282.
- [28] Baron G, Altomare A, Regazzoni L, et al. Profiling *Vaccinium macrocarpon* components and metabolites in human urine and the urine ex-vivo effect on *Candida albicans* adhesion and biofilm-formation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 173: 113726.
- [29] Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, et al. Antiadhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: What can we learn from cranberry extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112889.
- [30] Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. Prevention of urinary tract infection with oximacron, a cranberry extract with a high content of A-type proanthocyanidins: A pre-clinical double-blind controlled study [J]. *Urol J*, 2016, 13(2): 2640–2649.
- [31] Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(2): 143–150.
- [32] Chughtai B, Howell AB, Thomas D, et al. Efficacy of cranberry in preventing recurrent urinary tract infections: Have we learned anything new [J]. *Urology*, 2017, 103: 2–3.
- [33] Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials [J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 614–621.

- [34] Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, Jan 23(1): CD001321.
- [35] Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10(10): CD001321.
- [36] Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(1): 23–30.
- [37] Xia JY, Yang C, Xu DF, Xia H, Yang LG, Sun GJ. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0256992.
- [38] Caljouw MAA, van den Hout WB, Putter H, et al. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(1): 103–110.
- [39] Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women [J]. *Climacteric*, 2019, 22(3): 242–249.
- [40] Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in post-menopausal women with urinary tract infection [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183: S74–S76.
- [41] Luthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract [J]. *Maturitas*, 2014, 77(1): 32–36.
- [42] Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections [J]. *N Engl J*, 1993, 329(11): 753–756.
- [43] Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors [J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 98(6): 1045–1052.
- [44] Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women [J]. *Br J Obstetr Gynaecol*, 1998, 105(4): 403–407.
- [45] Kirkengen AL, Andersen P, Gjersøe E, et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women [J]. *Scand J Prim Health Care*, 1992, 10(2): 139–142.
- [46] Ouslander JG, Greendale GA, Uman G, et al. Effects of oral estrogen and progestin on the lower urinary tract among female nursing home residents [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49(6): 803–807.
- [47] Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 16(2): CD005131.
- [48] Robinson D, Cardozo L. Oestrogens and the lower urinary tract [J]. *BJOG*, 2004, 111(1): 10–14.
- [49] Raz R. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(1): 152–156.
- [50] Simon JA, Altomare C, Cort S, et al. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials [J]. *J Womens Health (Larchmont)*, 2018, 27(1): 14–23.
- [51] Schiavi MC, Di Pinto A, Sciuga V, et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(2): 140–143.
- [52] Ortega Martell JA, Naber KG, Milhem Haddad J, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America [J]. *Ther Adv Urol*, 2019, 2(11): 1756287218824089.