

等剂量不同浓度吡柔比星即刻膀胱灌注疗效及安全性分析

刘 宁, 谢 斌, 刘世学
(重庆市巴南区人民医院 401320)

摘要:目的 分析相同剂量下,不同浓度吡柔比星对表浅性膀胱癌即刻膀胱灌注的疗效以及安全性。方法 将 2010 年 12 月至 2012 年 12 月期间在该院治疗的行表浅性肿瘤电切(TUR-BT)的表浅性膀胱癌患者 56 例分为高浓度组(H 组 25 例)和低浓度组(L 组 31 例)。即刻膀胱灌注吡柔比星灌注剂量 30 mg,H 组浓度为 1.0 g/L,L 组浓度为 0.6 g/L。术后 24 h 内膀胱灌注 1 次,此后每周灌注 1 次,8 周后,改为每月灌注 1 次,至术后 1 年。随访患者,比较两组患者的复发时间、复发率以及并发症发生率。结果 除 L 组 2 例患者失访外,其余病例均获得满意随访,时间为 6~30 个月,平均 17.6 个月。其中 H 组随访期内 1 例复发,复发率 4.0%,复发时间为术后 12.4 月;L 组随访期内 3 例复发,复发率 10.3%,平均复发时间为 9.8 月。两组复发率以及平均复发时间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组患者出现的不良反应主要为尿路刺激症状,两组患者的不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 高浓度吡柔比星膀胱灌注化疗能有效降低浅表性膀胱肿瘤的复发率,延长复发时间;两组患者均能够较好地接受治疗。

关键词:膀胱灌注;浅表性膀胱肿瘤;吡柔比星;药物浓度

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.025

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)01-0072-02

The efficacy and safety analysis of immediately intravesical instillation of same dose variable concentration of pirarubicin for superficial bladder cancer

Liu Ning, Xie Bin, Liu Shixue

(People's Hospital of Banan District, Chongqing 401320, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of intravesical instillation of pirarubicin (THP) to prevent the post-operative recurrence of superficial bladder cancer with same dose variable concentration. **Methods** A total of 56 cases of superficial bladder cancer after transurethral resection (TURBT) were randomly divided into two groups (High concentration group; 25 cases, Low concentration group; 31 cases). Infusion dose of THP is 30 mg. The concentration of THP is 1.0 g/L in H group, 0.6 g/L in L group. Both groups were installed within 24 hours after operation. Both groups were installed once a week for 8 weeks after the first installation, then once a month until 1 year after operation. All cases were followed up, the tumor recurrence time, recurrence rates and complications were compared. **Results** All cases except 2 in L group received 6-30 months follow up, with an average time of 17.6 months. In H group, 1 patients recurred during the follow-up period, with a recurrence rate of 4.0% and recurrence time of 12.4 months, while in L group, 3 cases recurred, with a recurrence rate of 10.3% and an average recurrence time of 9.8 months. Adverse reactions were mainly Urinary irritation symptoms. The difference of recurrence rate and average recurrence time in each group were statistically significant ($P < 0.05$), while the difference of adverse reactions were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** This study shows that high concentration THP intravesical instillation could effectively reduce the recurrence rate and delay the recurrence time. Each concentration was well tolerated.

Key words: intravesical installation; superficial bladder cancer; pirarubicin; drug concentration

膀胱癌是我国泌尿外科最常见的恶性肿瘤。其中表浅性膀胱癌占全部膀胱肿瘤的 75%~85%^[1]。经尿道膀胱肿瘤切除术(TUR-BT)是其主要诊疗手段,然而,非肌层浸润性膀胱癌术后易复发和进展,1年内局部复发率和疾病进展率分别为 60% 和 17%,5年内高达 80% 和 45%^[2-3]。因此,TUR-BT 联合膀胱灌注治疗成为表浅性膀胱癌的治疗首选。近年来,大量学者认为即刻膀胱灌注化疗(术后 24 h 完成)能够有效降低复发率,延长复发时间。然而对于不同化疗药物浓度报道尚缺,本研究探讨不同吡柔比星药物浓度下即刻膀胱灌注的疗效以及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除标准 纳入标准:(1)在本院初次诊断为浅表性膀胱癌,并行 TUR-BT 术,术后病理证实为浅表性膀胱癌;(2)无全身其他系统肿瘤病史或者化疗药物使用病史;(3)无严

重药物过敏史;(4)患者能够很好地完成随访。排除标准:(1)非初治初治浅表性膀胱肿瘤患者;(2)有全身其他系统肿瘤病史或者具有使用化疗药物病史;(3)具有严重基础疾病不能行 TUR-BT 手术患者;(4)具有严重药物过敏史;(5)合并泌尿系统感染者,严重的心、肝、肾等脏器功能不全;(6)患者不能够很好配合、完成随访。

1.2 一般资料 经过严格的筛查,入选本次研究共 56 例膀胱癌患者,均行 TURBT,术后均经病理学证实为浅表性移行细胞癌。其中,男 42 例,女 14 例;年龄 36~81 岁,平均 58.6 岁。高浓度组(H 组)25 病例,单发 21 例,多发 4 例。低浓度组(L 组)29 例,单发 23 例,多发 6 例。

1.3 治疗方法

1.3.1 即刻灌注治疗方法 术后 24 h 内完成,吡柔比星 30 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 30 mL(H 组)或者 50 mL(L 组)。常

规消毒后放置尿管,排尽尿液后进行灌注,灌注完后夹闭导尿管或拔出导尿管后保留 30 min。

1.3.2 后续灌注治疗方法 术后 2 周开始灌注,每周 1 次,8 周后,改为每月 1 次,至术后 1 年。吡柔比星 30 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 30 mL。常规消毒后放置尿管,排尽尿液后进行灌注,灌注完后夹闭导尿管或拔出导尿管后保留 30 min。

1.4 并发症观察 膀胱刺激症状按下列标准计分:0 级,无膀胱刺激症状,每例记 0 分;1 级,不需处理的膀胱刺激症状,每例记 1 分;2 级,经处理后可恢复的尿路刺激症状,每例记 2 分;3 级,症状严重需中止治疗,每例记 3 分。

1.5 随访 随访内容包括每次灌注前行尿常规检查,灌注后检查血常规及观察膀胱刺激症;全部患者每隔 3 个月行肝、肾功能,心电图检查;术后第 1 年内每 3 个月、第 2 年内每 6 个月膀胱镜检查,若有可疑病变,即刻取组织活检。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,表格资料采用 χ^2 检验或者 fisher 精确概率检验,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组复发率以及复发时间比较 肿瘤复发标准为影像学检查或者膀胱镜检查发现可疑病变组织,经病理检查证实为移行膀胱癌。复发时间为影像学或者膀胱镜检查发现可疑病变组织,经病理检查证实为移行膀胱癌的时间距初次 TUR-BT 的时间(月)。H 组随访期内 1 例复发,复发率 4.0%(1/25),复发时间为术后 12.4 个月;L 组随访期内 3 例复发,复发率 10.3%(3/29),平均复发时间 9.8 个月。

2.2 两组膀胱刺激症状发生情况比较 膀胱刺激症状评分表见表 1,H 组 2 例出现处理后可恢复的尿路刺激症状,1 例出现不需处理的膀胱刺激症状,平均膀胱刺激症状得分为(0.2±0.06)分。L 组 2 例出现处理后可恢复的尿路刺激症状,2 例出现不需处理的膀胱刺激症状,平均膀胱刺激症状得分为(0.21±0.09)分。

表 1 膀胱刺激症状评分表

组别	病例数(<i>n</i>)	膀胱刺激症状得分
H 组	25	0.20±0.06*
L 组	29	0.21±0.09

*: $P < 0.05$,与 L 组比较。

3 讨 论

膀胱灌注治疗包括膀胱灌注免疫治疗以及膀胱灌注化疗,是浅表性膀胱癌治疗的一个重要组成部分,而 2008 年 Witjes 等^[4]的一项研究表明 TUR-BT 术后联合常规持续的膀胱灌注化疗有效地降低了非肌层浸润性膀胱癌的短期复发率,但对疾病进展率和远期复发率无明显影响。最近有学者研究表明术后即刻膀胱灌注化疗可降低复发率,延长复发间隔。建议将术后即刻膀胱灌注治疗纳入膀胱癌治疗指南^[5]。

目前针对灌注化疗疗效的研究主要着重于不同化疗药物之间的疗效分析以及药物剂量方面。王刚等^[6]认为羟基喜树碱较为有效、安全。周青等^[7]认为吉西他滨是一种新的脱氧胞苷类似物,具有广谱抗肿瘤活性,对于高危且拒绝膀胱切除的患者选择吉西他滨治疗方案是可行的。滕东海等^[8]认为吡柔比星(THP)和丝裂霉素(MMC)效果相当,不良反应小,无全身性药物反应。王健等^[9]认为丝裂霉素对预防浅表性膀胱癌术后复发具有良好的效果。由于众说纷纭,本研究采用临床常

用的吡柔比星作为即刻膀胱灌注化疗药物进行研究。

THP 是新一代半合成蒽环类抗肿瘤药物,能快速进入细胞核,阻止核酸的合成、DNA 复制及转录,最终导致肿瘤细胞死亡。其抗肿瘤活性明显较阿霉素提高,且吡柔比星半衰期短,能迅速进入肿瘤细胞,使得肿瘤靶细胞的药物浓度增高,对正常细胞的毒性减少,心脏毒性明显降低^[10]。

在药物剂量方面,常用剂量为表柔比星 50~80 mg,丝裂霉素 20~60 mg,吡柔比星 30 mg,羟基喜树碱 10~20 mg。针对即刻膀胱灌注有研究者认为 0.6 g/L 以及 1 g/L 的药物浓度均具有较好的效果^[11-12]。本研究就吡柔比星在膀胱癌即刻膀胱灌注中药物浓度做了探索,发现高浓度的吡柔比星(1.0 g/L)较低浓度的吡柔比星(0.6 g/L)能够更加有效地降低浅表性膀胱肿瘤的复发率(4.0% vs. 10.3%),延长复发时间(12.4 月 vs. 9.8 月);与此同时,两组患者在治疗的短期并发症方面没有明显的差异。

综上所述,高浓度 THP 即刻膀胱灌注治疗能有效降低浅表性膀胱肿瘤的复发率,延长肿瘤复发时间。与低浓度 THP 比较无显著的不良反应,值得临床推荐。但由于本研究样本量较小,研究结果还有待大样本多中心的临床研究证实。

参考文献:

- [1] Soloway MS. Editorial comment on: EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2008, 54(48): 313-314.
- [2] Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with Bacille Calmette-Guerin; multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials[J]. *Eur Urol*, 2008, 53(47): 992-1001.
- [3] 张尧, 吴小候, 陈在贤. 楔形胃代膀胱术与乙状结肠代膀胱术远期功能评价与分析[J]. *重庆医学*, 2011, 40(33): 3350-3353.
- [4] Witjes JA, Hendricksen K. Invesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer; a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, anti long-term results[J]. *Eur Urol*, 2008, 53(47): 45-52.
- [5] Eduardo Solsona. Early Single Instillation Chemotherapy is very Beneficial and should Be the Standard Approach in Non-Muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2009, 8(48): 464-469.
- [6] 王刚, 龚晋迁, 周宗兴. 羟基喜树碱与丝裂霉素 C、BCG 膀胱灌注的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2004, 33(1): 95-96.
- [7] 周清, 姚善华, 韩海彬, 等. 预防膀胱癌术后复发的研究进展[J]. *重庆医学*, 2011, 40(24): 2465-2467.
- [8] 滕东海, 张雁铜, 王晓峰, 等. 吡柔比星与丝裂霉素 C 膀胱灌注预防 TURBT 术后浅表性膀胱尿路上皮癌复发的临床研究[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(4): 341-343.
- [9] 王健. 丝裂霉素 C 在浅表性膀胱癌术后化疗中的合理应用[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(17): 209-210.
- [10] Chen G, He Y, Wu X, et al. In vitro and in vivo studies of pirarubicin-loaded SWNT for the treatment of bladder cancer[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(8): 771-776.
- [11] 梅红兵, 王凤, 常江平, 等. 吡柔比星术后(下转第 76 页)

3 讨 论

脓毒症是由感染所引起的一种复杂的临床综合征,其临床表现多样,病情凶险,临床变化快,并可导致多器官功能障碍,甚至死亡。据估计^[5],我国每年因脓毒症死亡的患者高达 400 万例以上,其病死率较高。近年来研究发现,脓症患者血流动力学改变原因较为复杂。其主要原因是全身炎症反应综合征而引起有效血容量不足,微循环障碍,导致组织严重缺氧,乳酸大量堆积,加重炎症反应并引发恶性循环^[6]。因此临床治疗的关键在于改善微循环,重建氧供给平衡,阻止甚至扭转炎症反应。Rivers 等^[7]通过对脓毒症患者的救治提出早期达标疗法,即在脓毒症发生的最初 6 h,应积极进行液体复苏,及早稳定患者循环功能,重建氧输送平衡,可以有效改善血流动力学不稳定状态,降低炎症反应,提高救治成功率。近年来液体复苏被广泛用于脓毒性休克的救治,并被认为是脓毒症救治的常规疗法。

然而,临床上对于脓毒症液体复苏的方法并没有统一。以往认为,早期给予大量液体复苏有助于患者血压恢复,促进重要器官血液灌注。但近年来大量研究发现,积极液体复苏虽然可以在短时间内使患者血压得到恢复,但同时也造成患者血液稀释,闭塞血管再次开放,并增加血液流失。此外,早期给予大量的补液也不利于氧气弥散,导致心肌供氧不足,发生心肌损害。目前国外关于液体复苏灌注压、输液量和输液速度的相关研究较多,国内开展仍较少。国外有学者提出^[8],早期补液后将 MAP 维持在 40~50 mm Hg 略高于存活最低值,并采用中等速度补液较为合适。本研究中,60 例患者均为创伤所致的脓毒性休克患者,两组患者均给予液体复苏,对照组给予积极液体复苏,研究组给予限制性液体复苏。经过治疗后两组 HR 明显降低,MAP 和 CVP 明显升高,说明两组患者血流动力学有所改善。研究组病死率明显低于对照组,表明限制性液体复苏可以进一步提高救治效果。

本研究还对两组患者治疗前后心功能和血浆 cTnI、NT-proBNP、CRP 水平进行了观察。心肌损伤是脓毒症及脓毒性休克常见的并发症^[9],也是影响患者预后的重要因素。从结果可以看出,经过治疗后两组患者 CO、SV 及 LVEF 明显升高,而研究组上述指标改善情况显著优于对照组,表明限制性液体复苏心功能改善情况积极液体复苏。这可能由于限制性液体复苏可以有效改善休克期组织脏器的灌注和供氧,减轻酸中毒,降低心肌损伤。同时限制性液体复苏可以有效调动机体自身的代偿机制,减少出血量,改善患者的预后。cTnI 和 NT-proBNP 是反映心肌损伤的重要血清学指标^[10]。其中 cTnI 是临床上最常用的指标之一,其特异度和敏感度均较高^[11]。NT-proBNP 是近年来新发现的急性冠脉综合征和充血性心力衰竭诊断及风险分层的生物学指标之一^[12],其水平与心室符合和心肌损伤程度呈正相关。本研究中治疗后两组患者血浆 cTnI、NT-proBNP 水平均明显降低,研究组血浆 cTnI、NT-proBNP 水平明显低于对照组,表明限制性液体复苏可以有效

降低严重脓毒症及脓毒性休克患者心肌损伤。

综上所述,限制性液体复苏可以在维持患者血流动力的同时,减少对机体内环境的干扰,降低心肌损伤,提高救治成功率。

参考文献:

- [1] 潘永,马明远,江皓波.不同液体对脓症患者血流动力学的影响[J].重庆医学,2012,41(2):172-174.
- [2] 彭艳,彭雪刚,文刚,等.两种液体复苏方式在抢救多发创伤失血性休克中的临床研究[J].四川医学,2011,32(8):1263-1264.
- [3] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2 Suppl 1: S15.
- [4] 周荣斌,周高速,郭凯.2008 年严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南简读[J].中国急救医学,2008,28(3):226-229.
- [5] 段红丽,沈芳.重症监护室严重脓毒症患儿死亡危险因素分析[J].中国全科医学,2011,14(29):3352-3354.
- [6] 陈怀生,周志强,周知远,等.胸腔阻抗法血流动力学监测对脓毒症早期液体复苏的意义[J].广东医学,2012,33(15):2305-2307.
- [7] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19):1368-1377.
- [8] White NJ, Wang X, Bradbury N, et al. Fluid resuscitation of uncontrolled hemorrhage using a hemoglobin-based oxygen carrier: effect of traumatic brain injury[J]. Shock, 2013, 39(2):210-219.
- [9] Subeq YM, Hsu BG, Lin NT, et al. Hypothermia caused by slow and limited-volume fluid resuscitation decreases organ damage by hemorrhagic shock[J]. Cytokine, 2012, 60(1):68-75.
- [10] Trof RJ, Beishuizen A, Cornet AD, et al. Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock[J]. Crit Care Med, 2012, 40(4):1177-1185.
- [11] 赖剑波,姚志军,李健球,等.脓症患者肌钙蛋白 I 与血清一氧化氮、丙二醛及超氧化物歧化酶的关系及意义[J].广东医学,2011,32(17):2265-2267.
- [12] 陶杨,马渝,周发春.氮末端-前脑钠肽对严重脓症患者心功能评估意义及乌司他丁干预的临床研究[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):1468-1471.

(收稿日期:2013-08-02 修回日期:2013-09-23)

(上接第 73 页)

即刻膀胱灌注联合常规灌注预防表浅性膀胱癌术后复发的对照研究[J].临床泌尿外科杂志,2010,125(7):536-538.

- [12] 贾斌,连宝英.经尿道膀胱肿瘤电切术联合吡柔比星膀胱

内灌注治疗浅表性膀胱肿瘤的疗效观察[J].临床医药实践,2011,20(10):731-733.

(收稿日期:2013-08-10 修回日期:2013-09-28)