

· 论 著 ·

三联膀胱灌注化疗方案对行 TURBT 术 浅表型膀胱癌的疗效

李明兴, 宋士强, 宋春景, 梁君峰, 高德荣, 朱森良, 刘超
青岛市城阳区人民医院泌尿外科, 山东 青岛 266109

摘要: **目的** 探讨三联膀胱灌注化疗方案对行经尿道膀胱癌电切术(TURBT)浅表型膀胱癌患者复发风险、生存时间及实验室指标的影响。**方法** 选择 2015 年 1 月到 2016 年 1 月行 TURBT 治疗的浅表型膀胱癌患者 203 例,按照患者的化疗方法分为对照组和观察组,其中对照组患者 102 例采用二联膀胱灌注化疗方案(羟喜树碱+吡柔比星),观察组患者 101 例采用三联膀胱灌注化疗方案(羟喜树碱+吡柔比星+卡介苗),对两组治疗前后血清分泌型蛋白 Dickkopf(DKK)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平及肿瘤标志物水平[血清角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和巨噬细胞炎症蛋白-3 α (MIP-3 α)]进行比较。并分析术后 6、12、18、24 个月的复发情况及灌注化疗过程中的不良反应。采用 K-M 法进行生存分析。**结果** 对照组患者术后 6、12、18、24 个月的复发率均高于观察组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗后,两组患者 DKK、VEGF、FGF、MMP-2、MMP-9 水平和 CYFRA21-1、MIP-3 α 水平均较治疗前降低(P 均 < 0.01),且观察组均低于对照组(P 均 < 0.01)。两组患者不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。对照组患者的生存时间为 20.480 个月(95% CI: 19.220 ~ 21.739),观察组患者生存时间为 22.599 个月(95% CI: 21.789 ~ 23.408),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 5.805, P < 0.05$)。**结论** 利用三联膀胱灌注化疗方案干预浅表型膀胱癌患者,可降低患者的复发率,延长患者的生存时间。

关键词: 膀胱灌注; 经尿道膀胱癌电切术; 膀胱癌; 羟喜树碱; 吡柔比星; 卡介苗

中图分类号: R 737.14 R 453 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1037-06

Triple bladder perfusion chemotherapy for superficial bladder cancer patients undergoing TURBT

LI Ming-xing, SONG Shi-qiang, SONG Chun-jing, LIANG Jun-feng, GAO De-rong, ZHU Sen-liang, LIU Chao

Department of Urology, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao, Shandong 266109, China

Corresponding author: SONG Shi-qiang, E-mail: ssq08u@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of triple bladder infusion chemotherapy regimen on recurrence risk, survival time and laboratory indicators of patients with superficial bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor (TURBT). **Methods** A total of 203 patients with superficial bladder cancer treated with TURBT from January 2015 to January 2016 were selected. According to the chemotherapy method, the patients were divided into control group ($n = 102$) in which two combination-chemotherapy perfusion regimen (hydroxycamptothecin and epirubicin) was performed and observation group ($n = 101$) in which triple bladder perfusion chemotherapy [hydroxycamptothecin, epirubicin and Bacillus Calmette Guerin] was performed. The levels of serum secreted protein Dickkopf (DKK), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), serum keratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3 α) were compared between two groups; recurrence at 6-, 12-, 18-, and 24-month after operation and adverse reactions during perfusion chemotherapy were observed; K-M method was used for survival analysis. **Results** The recurrence rates in control group were significantly higher than those in observation group at 6-, 12-, 18- and 24-month after operation ($P < 0.01$). After treatment, the levels of DKK, VEGF, FGF, MMP-2, MMP-9, CYFRA21-1, MIP-3 α decreased statistically compared with before treatment in both two groups ($P < 0.01$) and were significantly lower in observation group

than those in control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). The survival time was 20.480 months (95% CI: 19.220 - 21.739) in control group and 22.599 months (95% CI: 21.789 - 23.408) in observation group. There was a significant difference between two groups ($\chi^2 = 5.805, P < 0.05$). **Conclusion** The use of triple bladder infusion chemotherapy can reduce the recurrence rate, thus to increase the survival time of patients with superficial bladder cancer.

Key words: Bladder perfusion; Transurethral resection of bladder tumor; Bladder cancer; Hydroxycamptothecin; Pirarubicin; Bacillus Calmette Guerin

膀胱癌属于泌尿系统的恶性肿瘤,目前已成为临床常见肿瘤^[1]。研究数据显示膀胱癌在男性全部恶性肿瘤中的患病率排第四位,在女性全部恶性肿瘤中的患病率排第九位^[2]。膀胱癌按照病理学分类又可分为肌层浸润型膀胱癌与非肌层浸润型膀胱癌,后者又被称为浅表型膀胱癌。其中浅表型膀胱癌占据的构成比较高,统计显示浅表型膀胱癌人数占全部膀胱癌发病人数的 70% ~ 80%^[3]。目前各个器官或组织所发生的恶性肿瘤均无彻底治愈的方法,患者一旦确诊罹患恶性肿瘤,治疗方法多为利用外科手术切除原发病灶,然后辅以化疗或者放疗的治疗方案,浅表型膀胱癌的治疗方案也大体如此。经过多年的探索和研究,临床上治疗浅表型膀胱癌的手术方法有钬激光膀胱癌切除术与经尿道膀胱癌电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)两种,在实际工作中 TURBT 被大部分医务工作者作为首选方案^[4]。经过大量临床实践后发现,单纯利用 TURBT 对浅表型膀胱癌患者进行治疗后,患者的复发率较高,严重者复发率超过 60%,且较易出现膀胱穿孔等致命并发症。一旦出现复发,则病情会在短期内急速恶化^[5]。所以学者们提出在完成 TURBT 后以膀胱灌注化疗方法进行辅助治疗,提高患者的治疗效果。但选择何种药物进行灌注化疗,成为争论的焦点。鉴于目前认为使用多种药物进行联合灌注化疗的效果较好,本研究选择 2015 年 1 月到 2016 年 1 月在我院进行 TURBT 治疗的浅表型膀胱癌患者 203 例的资料进行回顾性分析,探讨三联膀胱灌注化疗方案对行 TURBT 术浅表型膀胱癌患者复发风险、生存时间及实验室指标的影响,报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月到 2016 年 1 月在我院进行 TURBT 治疗的浅表型膀胱癌患者 203 例的资料进行回顾性分析,本研究经过我院医学伦理委员会的批准和通过。按照患者的化疗方法分为对照组和观察组,对照组 102 例采用二联膀胱灌注化疗方案,观察组 101 例采用三联膀胱灌注化疗方案。

1.2 纳入和排除标准 (1) 纳入标准:①经病理学和组织学诊断,确诊为原发性浅表型膀胱癌;②完成 TURBT 治疗后以膀胱灌注化疗进行辅助,提供随访期内的数据以供分析;③按照我院提供的方案进行化疗,治疗依从性良好;④未合并有其他系统的癌变;⑤患者及家属对本研究知情同意。(2) 排除标准:①病灶没有经过病理学或组织学的诊断;②拒绝接受治疗;③合并有消化系统、神经系统、免疫血液系统等疾病,可能对研究结果造成影响;④在治疗前已经出现重要脏器功能衰竭,预期寿命低于 4 个月;⑤对研究中所使用的药物和器材有过敏现象者。

1.3 化疗方法 全部患者均使用 TURBT 方法进行膀胱癌的手术治疗,完成治疗后按照泌尿外科诊疗指南规范,利用膀胱灌注化疗进行辅助。(1) 对照组患者采取二联膀胱灌注化疗方案,具体如下:给予患者羟喜树碱(HCPT)(山西振东泰盛制药有限公司,国药准字 H20063022, 5 ml: 10 mg) + 吡柔比星(THP)(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20045983, 10 mg/支)方案进行化疗,化疗前 4 h 禁止饮水,将膀胱排空,在患者完成手术后 24 h 开始进行 THP 灌注,将 30 mg THP 溶入到 5% 的葡萄糖注射液 50 ml 中,从尿道灌入膀胱之内,要求患者分别保持左侧卧位、平卧位和右侧卧位三个体位,每种体位保持 20 min 后再排出体外。患者完成手术后 7 d 进行 HCPT 的灌注,将 20 mg HCPT 溶入到 0.9% 生理盐水 50 ml 中,从尿道灌入膀胱之内,要求患者分别保持左侧卧位、平卧位和右侧卧位三个体位,每种体位保持 20 min 后再排出体外。化疗频率要求为起始每周进行 1 次,共进行 8 周,而后每个月进行 1 次,共进行 10 个月。(2) 观察组患者采取三联膀胱灌注化疗方案,具体如下:在对照组患者二联膀胱灌注化疗方案基础上再加用卡介苗(BCG)[成都生物制品研究所,国药准字 S20123007, 60 mg(6.0×10^7 CFU)/瓶],在患者完成手术后的第 14 天开始进行 BCG 的灌注化疗,将 1 mg BCG 溶入到 0.9% 生理盐水 50 ml 中,从尿道灌入膀胱之内,要求患者分别保持左侧卧位、平卧位和右侧卧位三个体位,每种体位保持 20 min 后再排出体外。

化疗频率要求同对照组患者。在灌注化疗期间定期对患者的血尿常规与肝肾功能进行监测,监测频率为每 3 个月 1 次。所有患者均完成为期 24 个月的随访。

1.4 观察指标 (1) 一般情况(年龄、性别、BMI、病理分期、肿瘤直径、单发或多发肿瘤等)。(2) 术后 6、12、18、24 个月的复发情况。(3) 治疗前后血清分泌型蛋白 Dickkopf (DKK)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。抽取患者晨起空腹肘部静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清,放入 -70 °C 冰箱内待用,使用美国贝克曼博尔特 AU5800 全自动生化分析仪,采用酶联免疫吸附法进行检测,要求在血样采集后 2 h 内完成,试剂盒购自苏州科铭生物技术有限公司,全部操作严格按照仪器和试剂盒的说明书进行。(4) 治疗前后肿瘤标志物水平进行比较,对血清角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和巨噬细胞炎性蛋白-3 α (MIP-3 α)水平进行分析,分别抽取患者晨起空腹肘部静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 15min 后取上层血清,放入 -70 °C 冰箱内待用,使用美国贝克曼博尔特 AU5800 全自动生化分析仪采用酶联免疫吸附法进行检测,要求在血样采集后 2 h 内完成,试剂盒购自上海索宝生物科技有限公司,全部操作严格按照仪器和试剂盒的说明书进行。(5) 灌注化疗过程中的各类不良反应发生情况。(6) 生存时间。采用电话随访的方式对所有患者进行随访,随访时间定义为化疗开始到患者死亡的时间为止。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,对数据进行描述性分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,计数数据采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并利用 Log-Rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者年龄、性别、BMI、病理分期、肿瘤直径、单发或多发肿瘤情况比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者术后 6、12、18、24 个月的复发情况比较 对照组患者术后 6、12、18、24 个月的复发率均高于观察组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清 DKK、VEGF、FGF、MMP-2、MMP-9 水平比较 治疗前,两组 DKK、VEGF、FGF、MMP-2、MMP-9 水平比较差异无统计学

意义(P 均 > 0.05);治疗后,两组患者 DKK、VEGF、FGF、MMP-2、MMP-9 水平均较治疗前降低(P 均 < 0.01),且观察组均低于对照组(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 两组患者灌注化疗过程中不良反应发生情况 两组患者不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 4。

2.5 两组患者治疗前后肿瘤标志物浓度比较 治疗前,两组患者 CYFRA21-1、MIP-3 α 差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后,两组患者 CYFRA21-1、MIP-3 α 均较治疗前降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);治疗后,观察组 CYFRA21-1、MIP-3 α 均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 5。

2.6 两组患者生存时间比较 对照组患者的生存时间为 20.480 个月(95% CI:19.220 ~ 21.739),观察组患者生存时间为 22.599 个月(95% CI:21.789 ~ 23.408),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 5.805, P < 0.05$)。见图 1。

3 讨论

膀胱癌在我国已成为泌尿外科领域常见的恶性肿瘤,该种疾病的患病率在全部的泌尿系恶性肿瘤中排名第一^[6]。根据世界卫生组织进行的流行病学调查结果显示,膀胱癌的患病率为男性高于女性,而且在近些年出现了逐渐增高的趋势^[7]。尽管对于该种疾病已经进行了多年研究,但与其他器官的癌症类似,

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 ($n=102$)	观察组 ($n=101$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.03 \pm 8.81	65.89 \pm 7.91	0.119	0.905
性别(例)				
男	60	57		
女	42	44	0.119	0.731
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.53 \pm 2.81	25.03 \pm 3.02	1.221	0.223
病理分期(例)				
Ta 级	67	65		
T1 级	24	27	0.402	0.818
T2 级	11	9		
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	0.93 \pm 0.21	0.94 \pm 0.19	0.356	0.722
单发或多发肿瘤(例)				
单发肿瘤	74	68		
多发肿瘤	28	33	0.658	0.417

表 2 两组患者术后 6、12、18、24 个月的复发情况比较 例(%)

组别	例数	术后 6 个月	术后 12 个月	术后 18 个月	术后 24 个月
对照组	102	18(17.65)	24(23.53)	30(29.41)	34(33.33)
观察组	101	3(2.97)	7(6.93)	11(10.89)	13(12.87)
χ^2 值		11.787	10.806	10.800	11.942
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者治疗前后血清 DKK、VEGF、FGF、MMP-2、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DKK ($\mu\text{g/L}$)	VEGF (g/ml)	FGF (g/L)	MMP-2 (mg/L)	MMP-9 (mg/L)
对照组	102					
治疗前		74.28 \pm 8.34	55.67 \pm 5.74	15.39 \pm 2.14	274.36 \pm 25.39	212.18 \pm 19.28
治疗后		41.25 \pm 7.76	31.28 \pm 5.55	13.21 \pm 2.17	206.28 \pm 21.17	164.52 \pm 18.36
<i>t</i> 值		29.283	30.851	7.224	20.799	18.080
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	101					
治疗前		75.51 \pm 8.11	56.78 \pm 5.92	16.01 \pm 2.39	280.24 \pm 26.21	209.31 \pm 18.67
治疗后		28.64 \pm 5.01	16.28 \pm 4.21	6.71 \pm 2.28	119.28 \pm 25.33	102.38 \pm 16.69
<i>t</i> 值		49.413	56.030	28.296	44.380	42.912
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_1/P_1 值		1.065/0.288	1.356/0.177	1.948/0.053	1.623/0.106	1.077/0.283
t_2/P_2 值		13.740/0.000	21.679/0.000	20.807/0.000	26.563/0.000	25.225/0.000

注:1 为两组治疗前比较;2 为两组治疗后比较。

表 4 两组患者不良反应比较 例(%)

项目	例数	膀胱刺激征	血象异常	消化道反应	伤口感染	肝功能损伤	肾功能损伤
对照组	102	30(29.41)	8(7.84)	7(6.86)	1(0.98)	4(3.92)	2(1.86)
观察组	101	27(26.73)	9(8.91)	10(9.90)	0	3(2.97)	0
χ^2 值		0.180	0.075	0.611	-	0.000	-
<i>P</i> 值		0.671	0.784	0.435	1.000	0.989	1.000

表 5 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1 (U/ml)	MIP-3 α (ng/L)
对照组	102		
治疗前		119.86 \pm 25.34	36.43 \pm 4.08
治疗后		28.36 \pm 7.12	15.31 \pm 3.02
<i>t</i> 值		35.109	42.021
<i>P</i> 值		0.000	0.000
观察组	101		
治疗前		123.39 \pm 23.38	36.85 \pm 5.15
治疗后		13.28 \pm 3.82	6.39 \pm 1.13
<i>t</i> 值		46.711	58.059
<i>P</i> 值		0.000	0.000
t_1/P_1 值		1.031/0.304	0.644/0.520
t_2/P_2 值		18.777/0.000	27.818/0.000

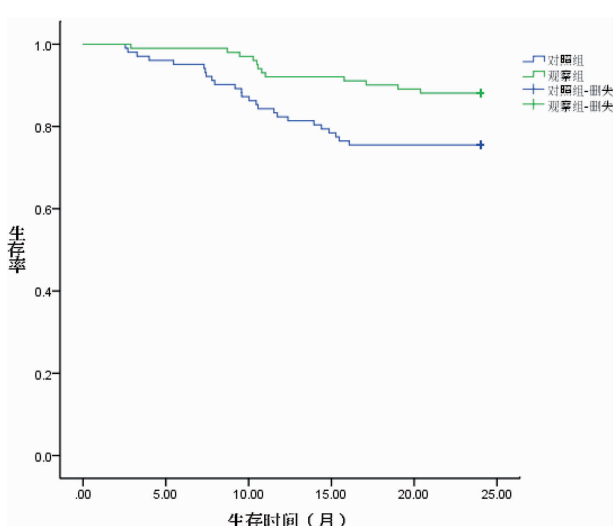


图 1 两组患者生存曲线

膀胱癌的具体发病原因尚没有明确的答案。研究结果显示,多种因素均与膀胱癌的发病相关,如性别、遗传、职业、吸烟、饮酒、身体免疫情况、环境因素等,这其中较为明确的是烟草类与芳香族类化学物质的长时间接触,如果患者自身的膀胱黏膜受到长时间的持续刺激,则非常容易导致膀胱癌的发生^[8-10]。与大多数癌症的临床特征较为类似,膀胱癌患者在疾病的早期缺乏特异性的临床表现,所以出现漏诊与误诊的情况较多。大部分患者出现尿急、尿痛、尿频与尿血现象才去就诊时,病变程度已经较为严重。特别是本研究中所述的浅表型膀胱癌,就诊时一般症状较为典型,而利用外科手术方法进行治疗就成为了较为务实的方法。

在若干种手术方法中,保留患者膀胱组织为主要原则的 TURBT 经过临床实践后显示出较好的适用性和近期治疗效果。但遗憾的是该种方法的复发率一直居高不下。部分研究结果显示,使用 TURBT 方式完成治疗后,患者在 1 年内的复发率在 40% ~ 50%,而 5 年的复发率更是接近 80%。造成这种结果的因素主要是该种手术方法对于肿瘤的切除效率不高。有研究表明,首次使用 TURBT 方式进行治疗的患者,会有 40% ~ 76% 的患者出现肿瘤组织的残余,而一次不彻底的 TURBT 手术会导致肿瘤的漏诊概率上升,而且可能出现病理分期与分级过低的结果,出现

肿瘤早期复发,并且增加肿瘤分期进展的可能^[11]。当肿瘤细胞入侵到膀胱的固有层后,就无法评判 TURBT 方式是否切除了全部的肿瘤组织,而单纯的手术治疗也难以达到治疗目的。可以认为一次彻底而有效的 TURBT 手术是降低浅表型膀胱癌复发的关键因素。

研究发现,在完成 TURBT 手术之后以膀胱灌注化疗进行辅助,对于降低膀胱癌的复发率有积极的意义,主要原因为膀胱癌的病变具有多中心生长的特点,这可能是因为肿瘤是多中心起源,也可能是来源于同一个克隆肿瘤的播散。使用化疗药物进行联合化疗的效果较为理想,而且使用范围最为广泛。本研究共使用了三种化疗药物,HCPT、THP 和 BCG。HCPT 属于一种拓扑异构酶 I 型的抑制剂,该类物质进入膀胱后可以在肿瘤细胞处聚集,直接通过对细胞有丝分裂的 S 期发生干扰而抑制肿瘤细胞的增殖,与其他化疗药物相比,HCPT 对于人体正常的膀胱黏膜组织基本上没有亲和力,因此可以有效的避免患者出现各类不良反应,所以其使用的安全性较高^[12]。THP 为人工半合成类的抗蒽类化疗使用药物,该种药物的原理是抑制肿瘤细胞 DNA 聚合酶的活性,达到影响 DNA 复制与转录的过程,诱发肿瘤细胞在 G2 期停止有丝分裂,从而促进肿瘤细胞的凋亡^[13]。而 BCG 也是临床工作中较为常用的免疫制剂中的抗肿瘤药物之一。部分研究结果显示,BCG 的使用可以在一定程度上缓解恶性肿瘤病情的进展和远期的复发,尤其对于高分化型肿瘤与原位癌的治疗方面的效果较为确切。将 BCG 使用在 TURBT 术后的辅助化疗的具体原理如下。首先可以刺激膀胱部位的炎症反应出现,将膀胱黏膜维持在高致敏的状态之下,诱导其对恶性肿瘤细胞,尤其是早期癌变细胞的杀伤作用。另外 BCG 的使用可以诱导人体出现全身性的非特异性免疫反应,将人体内的单核-巨噬细胞系统激活,还可以使肿瘤细胞的变性与坏死进程加速,以及刺激淋巴免疫因子释放入血直接发挥对肿瘤细胞的抑制与杀伤作用。BCG 的使用还能够在膀胱内与上皮细胞的纤维黏连蛋白结合,在局部提升巨噬细胞的活性,使相关炎症细胞因子的释放量上升,将白细胞介素-2、BAK 蛋白与干扰素的合成速度加快,使局部肿瘤免疫的杀伤效果提升。目前已有研究证明 BCG 在化疗使用过程中,首先需要与膀胱基底膜纤维连接蛋白结合,而其他的化疗药物的使用可以使纤维连接蛋白暴露的水平增加,所以当 BCG 与其他化疗药物进行联合使用的情况下,可以提升化疗效果^[14]。

本研究从医学伦理学角度的考虑,并没有采用随

机分组的前瞻性研究方法,而只是利用了回顾性的病例对照的方法进行研究,但是在对两组患者的一般情况比较中,各类数据的差异均无统计学意义,可比性良好。从两组患者的治疗结果可以看出,对照组患者各个时间点上的膀胱癌复发率均高于观察组,说明使用三联化疗方案可以明显降低患者的复发率,其具体的机制如上文所述,在两种化疗药物的基础上再使用 BCG 可以明显提升对癌细胞的杀伤效果,降低复发率。本研究又重点对各类细胞因子进行比较,其中 DKK 为上皮性细胞因子,在基因中的保守结构可以与辅酶相结合,而后激活肿瘤细胞增殖的活力。VEGF 是促血管生成因子,膀胱癌患者的肿瘤组织可以合成大量的 VEGF 并且将其释放入血,从而达到增强肿瘤细胞活力与侵袭能力的目的,FGF 也可以加速血管内皮细胞的增殖,使新血管生成速度增加。而 MMPs 属于一个蛋白家族,可以降解人体细胞外基质中的蛋白质等,使肿瘤细胞更加容易侵入到组织与血管内。CYFRA21-1 是近些年所发现的一种角蛋白肿瘤标志物,CYFRA21-1 在癌组织中的表达程度高于正常人体组织。在正常情况下,CYFRA21-1 在人体的血清中表达程度非常低,但当细胞发生癌变的情况下,由于癌细胞的增殖周期较短,大量的癌细胞死亡后,将其内部含有的 CYFRA21-1 释放到血液之中,所以该物质在血液中的浓度会出现激增。MIP-3 α 为 CC 亚族的趋化细胞因子,可以诱导白细胞到炎症反应部位,并通过淋巴回路对白细胞的数量进行调节,研究结果显示,该种因子与多种恶性肿瘤的发生发展,血管生成和局部的炎症细胞浸润有关,并且与癌细胞的转移与播散也有较为密切的联系^[15]。在本研究结果中,两组患者接受治疗后,以上各类细胞因子的浓度均降低,但观察组患者降低的幅度大于对照组,差异具有统计学意义。此结果一方面肯定了在进行完 TURBT 术后的联合化疗方案可以对膀胱癌细胞的增殖与转移起到确定的控制与治疗作用,另外一方面也说明三联化疗方案可以较为明显的提升对膀胱癌细胞的控制效果,各类细胞因子的数据也从一个角度说明了观察组患者复发率更低的原因。从两者患者的 2 年生存率曲线分析结果也可以看出,尽管两组患者的生存率均高于 75%,但观察组患者的生存率高于对照组患者,其根本原因还是观察组患者的化疗方法对于癌细胞的杀伤程度与控制转移的能力更高。两组患者不良反应发生率无统计学差异,也说明两种化疗方法在安全性方面基本等效,BCG 的加入并不会增加不良反应的发生率。

综上所述,利用三联膀胱灌注化疗方案干预浅表

型膀胱癌患者,可以改善患者的复发率,稳定治疗过程中不良反应的发生,提高患者的生存率。

参考文献

[1] 刘卫华,邓红琴,吴振启.保留膀胱术结合髂内动脉灌注化疗治疗肌层浸润性膀胱癌的效果分析[J].国际泌尿系统杂志,2017,37(1):67-70.

[2] 叶明宝,杜昌国,燕群峰,等.两种不同方法治疗非肌层浸润性膀胱癌疗效比较[J].海南医学,2017,28(8):1338-1339.

[3] 陶照瑞,孙志广,席国瑞,等.经尿道膀胱镜下肿瘤电切术后膀胱灌注羟喜树碱加小剂量卡介苗预防浅表性膀胱癌术后复发疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(5):1393-1394.

[4] 曾东升.再次电切术预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发的效果分析[J].实用癌症杂志,2015,30(8):1250-1252.

[5] 张鹏,杨小杰.膀胱癌合并良性前列腺增生不宜同期行经尿道膀胱肿瘤电切术+经尿道前列腺电切术[J].现代泌尿外科杂志,2014,19(8):549-551.

[6] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.

[7] Srivastava P, Kapoor R, Mittal RD. Association of single nucleotide polymorphisms in promoter of matrix metalloproteinase-2, 8 genes with bladder cancer risk in Northern India [J]. Urol Oncol, 2013, 31(2):247-254.

[8] Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, et al. The effect of neoadjuvant

chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study [J]. Eur Urol, 2014, 66(3):561-568.

[9] Chiong E, Kesavan A, Mahendran R, et al. NRAMPI and hGPX1 gene polymorphism and response to bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer [J]. Eur Urol, 2011, 59(3):430-437.

[10] Courtney D, McDermott F, Heeney A, et al. Clinical review: surgical management of locally advanced and recurrent colorectal cancer [J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399(1):33-40.

[11] Ritch CR, Clark PE, Morgan TM. Restaging transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: who, why, when, and how [J]. Urol Clin North Am, 2013, 40(2):295-304.

[12] 陈干涛,董卫国.羟喜树碱通过诱导自噬抗宫颈鳞癌的机制研究[J].实用癌症杂志,2017,32(3):349-353.

[13] 陈金华,梁昌卫,梁培育,等.吡柔比星联合顺铂膀胱灌注化疗对早期膀胱癌 VEGF 和 HER-2 表达的影响 [J]. 河北医药, 2017, 39(6):840-843.

[14] 武斌,陆向东,李建华,等.卡介苗、羟喜树碱、表柔比星膀胱内灌注化疗预防膀胱癌术后复发的疗效评价 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2012, 17(6):568-570.

[15] Iwata T, Tanaka K, Inoue Y, et al. Macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3a) is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2012, 107(2):160-166.

收稿日期:2018-03-10 编辑:王国品

(上接第 1036 页)

[12] 王未飞,罗梦川,李元,等.淋巴血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征的临床疗效及其机制 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(3):221-225.

[13] 高长玉,刘桂宇,贲莹,等.吉兰-巴雷综合征临床分期分型与 T 淋巴细胞亚群变化的相关性 [J]. 免疫学杂志, 2006, 22(1):167-169, 172.

[14] Harness J, McCombe PA. Increased levels of activated T-cells and reduced levels of CD4/CD25⁺ cells in peripheral blood of Guillain-Barré syndrome patients compared to controls [J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(9):1031-1035.

[15] 郭力,侯慧清,宋秀娟,等.吉兰-巴雷综合征患者免疫球蛋白治疗前后 T 淋巴细胞亚群的变化及其意义 [J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(2):87-90.

[16] Chi LJ, Wang HB, Zhang Y, et al. Abnormality of circulating CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell in patients with Guillain-Barré syndrome [J]. J Neuroimmunol, 2007, 192(1/2):206-214.

[17] Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25^{bright}CD4⁺ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease [J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(4):R335-R346.

[18] de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al. CD4⁺ CD25^{bright} regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis [J]. J Immunol, 2004, 172(10):6435-6443.

收稿日期:2018-03-26 编辑:周永彬