

吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗行尿道膀胱肿瘤切除术的非肌层浸润性膀胱癌患者的临床疗效

柳 林, 马鹏德, 芦才广, 纪传彪, 沙 文*, 武新威

濮阳市油田总医院 泌尿外科, 河南 濮阳 457000

摘 要: **目的** 探讨吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗行尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)的非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者的临床疗效以及对患者尿液肿瘤标志物和外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、T淋巴细胞亚群水平的影响。**方法** 回顾性收集濮阳市油田总医院2018年1月—2021年2月收治的80例NMIBC患者为研究对象,按治疗方案不同将患者分为对照组和试验组,每组各40例。两组均行相同的TURBT治疗,术后均即刻开始膀胱灌注化疗。试验组给予吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗,首次膀胱灌注使用注射用盐酸吡柔比星30 mg+5%葡萄糖注射液,稀释至质量浓度为1 mg·mL⁻¹的溶液,通过导尿管注入膀胱内,夹闭导尿管,保留1 h;第2次使用注射用盐酸吉西他滨1 000 mg+0.9%氯化钠注射液50 mL,经导尿管注入膀胱内,夹闭导尿管,保留1 h;两种药物交替使用。对照组单用注射用盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗,每次用法用量同试验组。两组均规律膀胱灌注治疗,开始时每周1次,持续8周,随后每月1次,共计10次。治疗后对所有患者进行至少12个月的追踪随访,比较两组肿瘤复发情况。治疗前和治疗后12个月测定两组患者尿液肿瘤标志物[细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)]水平;检查血常规,计算外周血NLR;采用流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群分布情况。并统计两组治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组治疗后12个月内肿瘤复发率为5.0%,显著低于对照组的20.0% ($P<0.05$)。两组治疗后12个月尿液CYFRA21-1、CEA和CA125水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),且均以试验组的下降更显著 ($P<0.05$)。两组治疗后12个月外周血NLR和外周血CD8⁺T细胞水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),外周血CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著升高 ($P<0.05$);且与同期对照组相比,试验组治疗后12个月外周血NLR和外周血CD8⁺T细胞水平均显著降低 ($P<0.05$),外周血CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺均显著升高 ($P<0.05$)。治疗期间,两组膀胱刺激症状、血尿、发热、胃肠道反应及肝肾功能异常的总发生率比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注联合TURBT能有效降低NMIBC患者外周血NLR,改善T淋巴细胞亚群水平,下调尿液肿瘤标志物表达水平,降低术后复发风险,且不加重不良反应。

关键词: 吉西他滨; 吡柔比星; 膀胱灌注; 经尿道膀胱肿瘤切除术; 非肌层浸润性膀胱癌; 肿瘤标志物; T淋巴细胞亚群
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)11-2311-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.020

Clinical efficacy of gemcitabine and pirarubicin sequential intravesical instillation in treatment of non-muscle invasive bladder cancer patients undergoing transurethral resection of bladder tumor (TURBT)

LIU Lin, MA Pengde, LU Caiguang, JI Chuanbiao, SHA Wen, WU Xinwei

Department of Urology, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of gemcitabine and pirarubicin sequential intravesical instillation in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) patients undergoing transurethral resection of bladder tumor (TURBT), as well as the effect of treatment on the levels of urinary tumor markers, peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and T lymphocyte subsets. **Methods** A total of 80 patients with NMIBC admitted to Puyang Oilfield General Hospital from January 2018 to February 2021 were retrospectively collected as the research objects. The patients were divided into control group and

收稿日期: 2022-05-11

第一作者: 柳 林(1984—),男,硕士,主治医师,研究方向为泌尿系肿瘤的诊治。E-mail: wss19021@163.com

*通信作者: 沙 文(1965—),男,主任医师,研究方向为泌尿系肿瘤的诊治。E-mail: beyondjcb@163.com

experimental group according to different treatment schemes, with 40 patients in each group. Patients in both groups were treated with the same TURBT, and intravesical instillation chemotherapy was started immediately after operation. In the experimental group, gemcitabine and pirarubicin were given for sequential intravesical instillation therapy. For the first intravesical instillation, Pirarubicin Hydrochloride 30 mg+5% glucose injection was used, diluted to a solution with a mass concentration of $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, injected into the bladder through a catheter, clamped the catheter, and retained for one hour. For the second time, use Gemcitabine Hydrochloride for Injection 1 000 mg+0.9% sodium chloride injection 50 mL, inject it into the bladder through a catheter, clamp the catheter, and keep it for one hour. The two drugs are used alternately. Patients in the control group were treated with intravesical instillation of Pirarubicin Hydrochloride for Injection only, and the dosage of each use was the same as that of the experimental group. Both groups received regular bladder perfusion therapy, once a week at the beginning, lasting for eight weeks, and then once a month, a total of 10 times. After treatment, all patients were followed up for at least 12 months to compare the tumor recurrence between the two groups. Urine tumor markers (CYFRA21-1, CEA, CA125) were measured before and 12 months after treatment in both groups. Check the blood routine and calculate the peripheral blood NLR. The distribution of T lymphocyte subsets in peripheral blood was detected by flow cytometry. The adverse reactions of the two groups during the treatment were counted. **Results** The tumor recurrence rate in the experimental group was 5.0% within 12 months after treatment, which was significantly lower than that in the control group (20.0%, $P < 0.05$). The levels of CYFRA21-1, CEA and CA125 in urine of the two groups 12 months after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the experimental group was more significant ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood NLR and peripheral blood CD8^+ T cells in the two groups 12 months after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of peripheral blood CD4^+ T cells and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group in the same period, the levels of peripheral blood NLR and peripheral blood CD8^+ T cells in the experimental group were significantly decreased 12 months after treatment ($P < 0.05$), and the levels of peripheral blood CD4^+ T cells and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ were significantly increased ($P < 0.05$). During the treatment, there was no significant difference between the two groups in the total incidence of bladder irritation symptoms, hematuria, fever, gastrointestinal reactions, and liver and kidney dysfunction ($P > 0.05$). **Conclusion** Gemcitabine and pirarubicin sequential intravesical instillation combined with TURBT can effectively reduce the peripheral blood NLR, improve the level of T lymphocyte subsets, lower the level of tumor markers in urine, reduce the risk of recurrence after operation, and do not aggravate adverse reactions in patients with NMIBC.

Key words: gemcitabine; pirarubicin; intravesical instillation; transurethral resection of bladder tumor; non-muscle invasive bladder cancer; tumor markers; T-lymphocyte subsets

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,在我国其发病率与死亡率均位于泌尿系统恶性肿瘤之首,其中初发患者中70%以上为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。NMIBC是指浸润深度仅局限于黏膜及黏膜下层,未在上皮内浸润性生长的膀胱乳头状恶性肿瘤^[1]。目前经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)是治疗NMIBC的主流术式,然而单纯行TURBT治疗NMIBC,术后极易复发,部分复发患者其肿瘤浸润能力与恶性程度会明显增强^[2]。为预防NMIBC患者TURBT术后复发或进展,目前常用的处理手段是术后辅助给予膀胱灌注化疗,而化疗药物的选择是目前临床关注的热点^[3]。目前可用于膀胱灌注治疗的药物较多,寻找疗效好、安全性高的化疗药物是保证TURBT术后疗效的关键。吉西他滨是嘧啶类抗代谢化疗药物,吡柔比星属于蒽环类抗肿瘤药物,二者均被广泛应用于NMIBC膀胱灌注治疗中^[4-5]。目前临床关于二者应用于NMIBC膀胱灌注治疗中的对比报道较多,但关于二者序贯

使用鲜有报道。由于二者作用机制不同,联合应用可能有助于提高TURBP术后疗效,降低复发率,改善NMIBC患者预后。为进一步探讨NMIBC更为安全有效的治疗方案,本研究对濮阳市油田总医院近年来收治的NMIBC患者给予TURBT术后联合吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗,并与TURBT术后单用吡柔比星膀胱灌注治疗作对照,考察治疗方案的疗效,为临床NMIBC的治疗提供用药参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集濮阳市油田总医院2018年1月—2021年2月收治的行TURBT治疗的80例NMIBC患者的临床资料,其中男62例,女18例;年龄45~80岁,平均年龄(59.93 ± 4.19)岁;肿瘤个数1~4个,平均个数(1.88 ± 0.35)个;瘤体直径10~25 mm,平均直径(18.02 ± 4.10)mm;TNM分期:Ta期39例,T1期41例;病理学分级:G1级18例,G2级41例,G3级

21例。本研究经濮阳市油田总医院医学伦理委员会审批同意(伦理审批号2022-05-0004-E01)。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《内科学》^[6]中NMIBC的诊断标准,经病理学检查等确诊,肿瘤TNM分期Ta~T1期;(2)血常规、肝肾功能基本正常;(3)行TURBT治疗;(4)年龄18~80岁;(5)一般情况良好,可耐受吉西他滨与吡柔比星膀胱灌注治疗;(6)自愿签署知情同意书;(7)既往无膀胱手术史。

1.2.2 排除标准 (1)出现肿瘤远处转移或淋巴转移;(2)伴有精神或认知障碍;(3)既往有严重膀胱疾病史;(4)合并心、肺、肝、肾功能障碍;(5)伴有泌尿系统感染或结石;(6)患有血液系统或免疫系统疾病;(7)合并膀胱灌注禁忌证;(8)伴有其他恶性肿瘤。

1.3 治疗方法

两组均行相同的TURBT治疗:硬膜外麻醉或全身麻醉,受试者取截石位,经尿道缓慢置入司迈电切镜,仔细观察肿瘤位置、数量、大小,电刀参数为电切功率60 W,电凝功率80 W。对于较大体积基底部肿瘤,可将遮挡肿瘤蒂部的组织先行切除,再将肿瘤切除至肌层,烧灼肿瘤蒂部边缘2 cm,术毕以37℃生理盐水清洗膀胱,将取出组织送检。所有对象术后均即刻开始膀胱灌注化疗。试验组给予吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗,具体为首次膀胱灌注使用注射用盐酸吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,国药准字H10930105,规格:每瓶10 mg,产品批号20171203、20190105、20200307)30 mg+5%葡萄糖注射液,稀释至质量浓度为1 mg·mL⁻¹的溶液,通过导尿管注入膀胱内,夹闭导尿管,保留1 h;第2次使用注射用盐酸吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030104,规格:每瓶0.2 g,产品批号1711062、1901074、2004136)1 000 mg+0.9%氯化钠注射液50 mL,经导尿管注入膀胱内,夹闭导尿管,保留1 h;两种药物交替使用,每次给药后每15分钟更换1次体位,包括平卧、俯卧、左侧卧、右侧卧4个体位,使药液与膀胱壁充分接触。对照组单用注射用盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗,每次用法用量同试验组。两组均规律膀胱灌注治疗,开始时每周1次,持续8周,随后每月1次,共计10次。术后每3个月复查1次,包括肝肾功能、血尿常规、泌尿系超声、膀胱镜检等检查,若发现有可疑病变,取活检组织,送病理科检查,确认有无肿瘤复发。

1.4 观察指标

(1)肿瘤复发情况:TURBT术后对所有对象进行至少12个月的追踪随访,随访方式为电话、微信、门诊等,比较两组肿瘤复发情况。经病理检查再次出现膀胱癌病灶即为复发。(2)尿液肿瘤标志物:术前和术后12个月采集患者晨起中段尿液5 mL,静置3 h,以10 000 r·min⁻¹离心1 min,留取上清液。采用酶联免疫法(试剂盒购自雅培公司)检测尿液细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)水平,采用化学发光法(试剂盒均由雅培公司提供)测定尿液癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)水平,操作均按说明书进行。(3)外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR):术前和术后12个月收集患者晨起空腹肘静脉血3 mL,采用日本希森美康公司生产的XN-1000型血细胞分析仪进行血常规检查,由检查结果计算NLR。(4)T淋巴细胞亚群分析:使用美国BD公司生产的FACSCalibur型流式细胞仪于术前和术后12个月检测患者外周血T淋巴细胞亚群水平,包括外周血CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞水平及其比值(CD4⁺/CD8⁺)。(5)不良反应发生情况:TURBT术后用药期间记录患者出现的不良反应情况,包括膀胱刺激症状、血尿、发热、胃肠道反应、肝肾功能异常等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内和组间两两比较分别行配对与独立样本 t 检验,计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

按治疗方案不同将患者分为对照组和试验组,每组各40例。对照组男32例,女8例;年龄47~78岁,平均年龄(59.64±4.05)岁;肿瘤个数1~4个,平均个数(1.86±0.36)个;瘤体直径10~25 mm,平均直径(17.87±4.02)mm;TNM分期:Ta期21例,T1期19例;病理学分级:G1级10例,G2级20例,G3级10例。试验组男30例,女10例;年龄45~80岁,平均年龄(60.32±4.27)岁;肿瘤个数1~4个,平均个数(1.90±0.32)个;瘤体直径10~25 mm,平均直径(18.13±4.21)mm;TNM分期:Ta期18例,T1期22例;病理学分级:G1级8例,G2级21例,G3级11例。两组患者基线资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组治疗后12个月内肿瘤复发情况比较

试验组 TURBT 术后行吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗,治疗后12个月内肿瘤复发率为5.0%,与对照组复发率为20.0%,两组比较,差异显著($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗后12个月内肿瘤复发情况比较

Table 1 Comparison of tumor recurrence between two groups within 12 months after treatment

组别	n/例	复发情况/例			复发率/%
		3个月	6个月	12个月	
对照	40	1	3	4	20.0
试验	40	0	0	2	5.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组治疗前后尿液肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者尿液肿瘤标志物CYFRA21-1、CEA、CA125水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后12个月两组患者尿液CYFRA21-1、CEA和CA125水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且均以

试验组的下降更显著($P<0.05$)。见表2。

2.4 两组治疗前后外周血NLR和T淋巴细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者外周血NLR和T淋巴细胞亚群水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后12个月两组外周血NLR和外周血CD8⁺T细胞水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),外周血CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著升高($P<0.05$);且与同期对照组相比,试验组治疗后12个月外周血NLR和外周血CD8⁺T细胞水平均显著降低($P<0.05$),外周血CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺均显著升高($P<0.05$)。见表3。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,两组膀胱刺激症状、血尿、发热、胃肠道反应及肝肾功能异常的总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3 讨论

NMIBC的浸润程度与侵袭性相对于肌层浸润性膀胱癌(MIBC)低,由于肿瘤细胞未浸润至肌层,在手术切除肿瘤的同时可保留膀胱,从而保障患者

表2 两组治疗前后尿液肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of urine tumor markers between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		CEA/(μg·L ⁻¹)		CA125/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后12个月	治疗前	治疗后12个月	治疗前	治疗后12个月
对照	40	32.76±3.82	16.23±3.04*	25.38±4.86	14.82±4.12*	47.95±5.36	33.12±4.23*
试验	40	33.45±4.05	10.27±2.75*#	25.27±5.41	9.82±3.45*#	48.26±5.82	22.36±3.41*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后12个月比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group 12 months after treatment

表3 两组治疗前后外周血NLR和T淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral blood NLR and T lymphocyte subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	NLR		CD4 ⁺ T细胞/%		CD8 ⁺ T细胞/%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后12个月	治疗前	治疗后12个月	治疗前	治疗后12个月	治疗前	治疗后12个月
对照	40	4.02±0.83	2.45±0.65*	30.58±3.46	35.39±4.10*	28.62±3.15	24.85±2.84*	1.07±0.16	1.42±0.18*
试验	40	4.07±0.87	1.87±0.44*#	30.21±3.72	40.21±4.25*#	28.37±3.40	22.56±3.02*#	1.06±0.14	1.78±0.19*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后12个月比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group 12 months after treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	膀胱刺激症状/例	血尿/例	发热/例	胃肠道反应/例	肝肾功能异常/例	总发生率/%
对照	40	5	4	3	4	0	40.0
试验	40	6	3	2	3	1	37.5

的生活质量。目前TURBT仍是NMIBC的标准术式,其在分化程度高、肌层浸润浅的膀胱癌患者中疗效确切,由于其具有的微创特点,手术适应范围广,对于基础条件较差、合并心肺疾病等无法耐受膀胱切除的患者仍然适用。TURBT具有创伤小、对泌尿系统影响小、恢复快、可重复操作等诸多优点^[7]。然而由于NMIBC普遍存在不典型增生与肉眼不可见原位癌,术中难以彻底将病灶清除,因此术后存在较高的复发率^[8-9]。TURBT术后辅助膀胱灌注是预防膀胱癌复发的常用方法,可减少40%左右的复发几率。膀胱灌注治疗可使膀胱内维持较高的药物浓度,从而可有效杀灭微小病灶以及手术残留的癌细胞,预防或延迟肿瘤复发与进展,且局部用药可减少药物的全身吸收,进而减轻胃肠道反应、心脏毒性、肝肾损害等不良反应。可用于TURBT术后膀胱灌注治疗的药物种类较多,不同药物的疗效及不良反应存在差异,因此如何选择合适的灌注药物是关键。既往多选择丝裂霉素、卡介苗等药物治疗,但研究证实丝裂霉素疗效可受灌注时间、药物黏度、尿液酸碱度(pH值)等诸多因素的影响,药物有效吸收量不足30%。而卡介苗是有效的免疫治疗药物,是高危NMIBC患者TURBT术后采用膀胱灌注治疗的金标准,但其不良反应较大,对于低危患者而言存在过度治疗的可能,且卡介苗易发生耐药、过敏等问题。膀胱灌注化疗则适用于中低危NMIBC以及难以耐受卡介苗灌注治疗的高危患者。理想的膀胱灌注化疗药物应当对膀胱癌细胞具有特异性杀灭作用,可在癌细胞中迅速达到稳态血药浓度,且化疗药物不良反应轻,患者可耐受^[10]。

现阶段,吉西他滨与吡柔比星均是TURBT术后常用的膀胱灌注药物。吡柔比星是1种新型蒽环类抗肿瘤药物,可直接嵌入肿瘤细胞的脱氧核糖核酸(DNA)双链间,有效抑制DNA聚合酶与核酸合成,使肿瘤细胞的DNA转录受到影响,在细胞周期S期与G₂期具有明显的细胞毒性作用,可促进细胞凋亡^[11]。吡柔比星经膀胱灌注后在肿瘤组织中具有较高浓度,而在正常组织中浓度较低。吉西他滨则是1种嘧啶类抗肿瘤药物,对细胞周期具有高特异性抑制作用,其进入细胞后可与DNA、核糖核酸(RNA)快速整合,发挥细胞毒性作用,对肿瘤细胞DNA、RNA合成进行抑制,阻断细胞周期从G₁期向S期进展,促进肿瘤细胞凋亡。吉西他滨具有作用机制独特、抗肿瘤谱广、不良反应少等优点,最早

被应用于肺癌、胰腺癌的治疗中,近年来被广泛应用于膀胱癌的治疗中,对于晚期膀胱癌患者主要是静脉全身化疗,但对于NMIBC则主要应用于膀胱灌注化疗,一般配合TURBT使用^[12]。吉西他滨相对分子质量大,易于渗入膀胱黏膜中,且由于相对分子质量大不会被全身器官系统吸收,因此局部及全身不良反应轻。且吉西他滨脂溶性好,容易渗透至肿瘤细胞中,快速达到有效的血药浓度,抗肿瘤作用明显^[13]。

目前已有不少研究对比了吉西他滨膀胱灌注化疗与吡柔比星膀胱灌注化疗对TURBT术后NMIBC复发的影响。程全科等^[14]研究表明,TURBT术后采取吉西他滨治疗后12个月内的复发率明显低于吡柔比星组,无复发生存时间明显长于吡柔比星组,且术后即刻膀胱灌注吡柔比星是NMIBC复发的高危因素,即吉西他滨预防肿瘤复发的效果更好。然而目前关于吉西他滨与吡柔比星序贯使用的报道较少。本研究结果显示,两组经规律膀胱灌注治疗后均取得了良好的治疗效果,其中试验组TURBT术后用药后前6个月内均未出现复发,12个月内复发2例,复发率为5.0%,而对照组12个月内复发率为20.0%,试验组复发率显著低于对照组。提示,TURBT术后使用吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注相对于TURBT术后单用吡柔比星膀胱灌注能更有效地杀灭NMIBC患者体内残余肿瘤细胞,抗肿瘤效果更好,复发率更低。其原因主要是这两种药物具有不同的抗肿瘤机制,作用在不同的细胞周期,交替灌注可起到协同抗肿瘤作用,在整个细胞分裂间期均可发挥抗肿瘤作用,可增强杀灭脱落或残留肿瘤细胞的作用,减少TURBT术后复发。药物安全性方面,本研究中两组治疗期间均出现了膀胱刺激症状、血尿、发热、胃肠道反应等不良反应,但两组各项不良反应总发生率比较差异均无统计学意义。近年来有不少报道显示^[15],单用吉西他滨膀胱灌注所致的不良反应较吡柔比星更轻。而本研究将这两种药物序贯使用后,各项不良反应发生率相当,安全性较高。

CYFRA21-1、CEA、CA125均是常见的恶性肿瘤标志物,与膀胱癌的发生及进展均有关。膀胱癌患者中,血清或尿液中CYFRA21-1、CEA、CA125水平均有明显升高,且一般升高幅度越高,肿瘤恶性程度越高,病情越严重。通过检测上述肿瘤标志物变化情况,有助于评估临床治疗效果。本研究结果显示,两组患者治疗后12个月尿液CYFRA21-1、

CEA和CA125水平均治疗前显著下降,但均以试验组的降低更显著。上述结果提示,TURBT术后给予吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗相对于TURBT术后单用吡柔比星膀胱灌注治疗能有效降低NMIBC患者尿液肿瘤标志物水平,抑制肿瘤进展,从而有利于改善患者预后。

炎症反应与恶性肿瘤的发生发展密切相关,肿瘤细胞会诱发大量炎症因子释放,改变局部微环境,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,为恶性肿瘤的发生及进展创造条件,中性粒细胞在其中起着重要作用。中性粒细胞可诱导肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6等多种细胞因子释放,引起肿瘤局部促炎与抗炎失衡,从而有利于肿瘤细胞增殖与免疫逃逸。淋巴细胞是机体内重要的免疫细胞,发挥着肿瘤免疫监视作用,其在肿瘤组织内水平较正常组织明显降低,恶性肿瘤患者由于机体对肿瘤的免疫应答超负荷,抑制了淋巴细胞的作用,导致肿瘤细胞快速增殖、转移。而中性粒细胞可造成淋巴细胞活性下降,导致肿瘤侵袭与转移能力增强。NLR能更客观准确地反映出炎症反应和肿瘤之间的关系。大量研究证实^[16],NLR与NMIBC的临床病理特征密切相关,可作为评估TURBT术后预后的重要指标。CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞等T淋巴细胞在外周血中约占到淋巴细胞总数的65%~75%,是机体最重要的细胞免疫系统,在肿瘤免疫中起着关键作用。CD4⁺T细胞具有增强免疫功能的作用,CD8⁺T细胞可抑制机体免疫功能,大多数恶性肿瘤患者机体内存在细胞免疫功能低下,包括NMIBC。本研究通过比较两组治疗前后外周血NLR与T淋巴细胞亚群得出,两组治疗后12个月外周血CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著升高,外周血CD8⁺T细胞水平和NLR均较治疗前显著降低,但均以试验组的改善更显著。该结果提示,TURBT术后联合吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗相对于TURBT术后单用吡柔比星膀胱灌注能更有效地促进NMIBC患者术后机体内炎症反应的缓解,改善机体细胞免疫功能,从而抑制肿瘤复发,促进患者预后的改善。

本研究结果表明,TURBT术后联合吉西他滨与吡柔比星序贯膀胱灌注治疗NMIBC相对于TURBT术后单用吡柔比星序贯膀胱灌注治疗的疗效更为确切,治疗后12个月内复发率显著降低、尿液肿瘤标志物水平明显下降及外周血NLR、T淋巴细胞亚群水平均有明显改善,即能有效缓解NMIBC患者

术后机体内炎症反应,改善细胞免疫功能,且未增加不良反应的发生风险,疗效好且安全性较高。但上述结论有待进一步开展多中心、大样本、前瞻性的随机对照试验来进行评估验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kasymov B G, Shanazarov N A, Muratov T M, et al. Photodynamic diagnostics of nonmuscle invasive bladder cancer [J]. Urol Rep St Petersburg, 2021, 11(2): 163-174.
- [2] Goonewardena S, de Silva C, Jayarajah U, et al. Detrusor muscle in the initial TURBT specimen and recurrence rate at first check cystoscopy in non-muscle invasive bladder cancer [J]. Sri Lanka J Surg, 2020, 38(1): 23.
- [3] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组. 非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2021版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1027-1033.
Urological Chinese Oncology Group. Expert consensus on intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer (2021 edition) [J]. Chin J Oncol, 2021, 43(10): 1027-1033.
- [4] 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗TURBT后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小:基于随机对照试验的荟萃分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2978-2984.
Peng L, Meng C Y, Li J Z, et al. Gemcitabine has a lower recurrence rate and less side effects than mitomycin for non-muscular invasive bladder cancer after TURBT: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(23): 2978-2984.
- [5] 汪顺德, 葛成国, 张俊勇, 等. TURBT术后即刻灌注吡柔比星预防肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及安全性观察 [J]. 四川医学, 2021, 42(1): 26-30.
Wang S D, Ge C G, Zhang J Y, et al. Efficacy and safety of immediate pirarubicin intravesical instillation after TURBT in the prevention of recurrence of muscle invasive bladder cancer [J]. Sichuan Med J, 2021, 42(1): 26-30.
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 691-693.
Ge J B, Xu Y J. Internal Medicine [M]. 8th Edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2014: 691-693.
- [7] Defidio L, Antonucci M, Castellani D, et al. Transurethral resection of bladder tumor: Electrosurgical and laser [J]. J Endourol, 2021, 35(S2): S46-S51.
- [8] Bhat A, Kwon D, Soodana-Prakash N, et al. Surveillance intensity in intermediate risk, nonmuscle invasive bladder

- cancer: Revisiting the optimal timing and frequency of cystoscopy [J]. *J Urol*, 2021, 206(1): 22-28.
- [9] Schuettfort V M, Pradere B, Comp  rat E, et al. Novel transurethral resection technologies and training modalities in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: A comprehensive review [J]. *Curr Opin Urol*, 2021, 31(4): 324-331.
- [10] 易浩然, 杜 洋, 祝恒成. 吡柔比星与卡介苗灌注预防高危非肌层浸润性膀胱癌复发的疗效对比分析 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(3): 408-411.
- Yi H R, Du Y, Zhu H C. Comparison of the efficacy of pirarubicin and bacille calmette-guerin in preventing recurrence of high-risk non-muscular invasive bladder cancer with intravesical instillation [J]. *Int J Urol Nephrol*, 2021, 41 (3): 408-411.
- [11] 李 蓉, 姜 新, 陈颖虹, 等. TURBT 术后即刻膀胱灌注不同浓度吡柔比星对浅表性膀胱癌患者免疫功能及生活质量的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1685-1688, 1796.
- Li R, Jiang X, Chen Y H, et al. Effect of immediate intravesical instillation of different concentration of pipirubicin on immune function and quality of life in patients with superficial bladder cancer after TURBT [J]. *Prog Mod Biomed*, 2020, 20(9): 1685-1688, 1796.
- [12] 刘安全, 李 杰, 代苗英, 等. TURBT+吉西他滨膀胱热灌注对高危非肌层浸润性膀胱癌的应用价值 [J]. *广东医学*, 2020, 41(9): 925-928.
- Liu A Q, Li J, Dai M Y, et al. The application of TURBT plus gemcitabine in bladder hyperthermic perfusion for high risk non muscular invasive bladder cancer [J]. *Guangdong Med J*, 2020, 41(9): 925-928.
- [13] 石 兵, 马寅锋, 王 伟. 1470 nm 激光经尿道膀胱肿瘤整块切除联合吉西他滨即刻灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效及安全性分析 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2021, 10(1): 27-30.
- Shi B, Ma Y F, Wang W. Efficacy and safety of en bloc transurethral resection of bladder tumor by 1470 nm laser combined with immediate infusion of gemcitabine in the treatment of non-muscular-invasive bladder cancer [J]. *J Minim Invasive Urol*, 2021, 10(1): 27-30.
- [14] 程全科, 王 凯, 朱向伟. 吉西他滨膀胱灌注化疗对非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的影响 [J]. *癌症进展*, 2021, 19(3): 268-271.
- Cheng Q K, Wang K, Zhu X W. Effect of intravesical chemotherapy with gemcitabine on the recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer patients after transurethral resection of bladder tumor [J]. *Oncol Prog*, 2021, 19(3): 268-271.
- [15] 叶志华, 董万超, 熊智萍, 等. 等离子电切术联合吉西他滨膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床疗效 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2019, 11(3): 147-149.
- Ye Z H, Dong W C, Xiong Z P, et al. Evaluation of clinical efficacy of gemcitabine combined with transurethral resection of bladder in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *J Contemp Urol Reproductive Oncol*, 2019, 11(3): 147-149.
- [16] 高 翔, 刘志宇, 王 梁, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对非肌层浸润性膀胱癌的预后评估价值 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(7): 638-642.
- Gao X, Liu Z Y, Wang L, et al. Prognostic evaluation values of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in non-muscular invasive bladder cancer [J]. *J China Med Univ*, 2019, 48(7): 638-642.

[责任编辑 刘东博]