

尿路上皮癌膀胱药物灌注致重度膀胱功能损害的碱化利多卡因灌注治疗

黄英¹ 魏辉¹ 程志刚¹ 李国¹ 罗旭杰¹ 方少洪¹ 梅骅¹

【摘要】 目的:评价碱化利多卡因扩张性灌注治疗尿路上皮癌膀胱灌注后药物相关性重度膀胱损害的疗效与安全性。**方法:**对 6 例尿路上皮癌患者因行吡柔比星、丝裂霉素及 BCG 灌注引起的重度膀胱损害,其中 3 例为灌注 BCG 行三联抗结核药物等综合治疗无效而被迫放弃、中止治疗者,采用膀胱镜检后碱化利多卡因扩张性灌注方法进行治疗,并评估治疗前、后下尿路症状及其相关指标。**结果:**6 例患者下尿路症状及评分、膀胱容量流率、膀胱敏感性明显改善,并完全恢复原来的化学药物灌注。平均随访 10(3~16)个月,无膀胱损害症状复发,效果满意。**结论:**应用碱化利多卡因扩张性灌注治疗尿路上皮癌膀胱灌注后药物相关性重度膀胱损害,是有效和安全的,可恢复尿路上皮癌患者行膀胱灌注药物的耐受依从性。

【关键词】 碱化利多卡因;扩张性灌注;膀胱损害;尿路上皮癌

【中图分类号】 R737.15 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2012)10-0774-03

Distensible intravesical instillation of alkalinized lidocaine in the treatment of drug-induced severe bladder dysfunction after post-operative of urothelial carcinoma with intravesical instillation

HUANG Ying WEI Hui CHENG Zhigang LI Guo

LUO Xujie FANG Shaohong MEI Hua

(Shenzhen Zhongshan Urological Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518045, China)

Corresponding author: HUANG Ying, E-mail: 13798381635@163.com

Abstract Objective: To evaluate the safety and efficacy of distensible intravesical instillation of alkalinized lidocaine in the treatment of drug-induced severe bladder dysfunction of urothelial carcinoma with intravesical instillation, and improve compliance of them. **Method:** Six cases of severe bladder dysfunction with intravesical instillation of THP, MMC, BCG who experienced of long-term antibiotics and M-receptor blockage is ineffective and was forced to give up. All patients were treated with distensible intravesical instillation of alkalinized lidocaine, assessed before treatment and after treatment of lower urinary tract symptom score, voiding diary, urodynamic examination (bladder capacity, urinary flow rate, residual urine, bladder sensitivity). **Result:** Lower urinary tract symptoms, bladder capacity, sensitivity in the six cases of drug-induced severe bladder injury patients were significantly improved. With the follow-up of 10(3-16) months, the effect is satisfied. **Conclusion:** Distensible intravesical instillation of alkalinized lidocaine in the treatment of drug-induced severe bladder dysfunction after post-operative of urothelial carcinoma with intravesical instillation is an effective, safe and feasible procedure.

key words alkalinized lidocaine; distensible intravesical instillation; bladder dysfunction; urothelial carcinoma

尿路上皮癌作为泌尿系统最常见的恶性肿瘤,以手术治疗为主已取得满意疗效,但复发仍是临床的难题。而为减少术后复发进行膀胱内免疫治疗或膀胱内灌注药物化疗是一种行之有效的常规手段^[1]。但灌注药物产生的膀胱损害不容忽视,最为常见的下尿路刺激症状(LUTS),虽然经历 M 受体阻断剂治疗仍有部分患者无效。有的患者甚至反悔保留膀胱手术,终因无法忍受而被迫中止治疗,这也无疑成为复发的潜在危险因素。2009 年 6 月~2011 年 10 月,我们对 6 例尿路上皮癌术后患者因灌注化学药物(含 BCG)而发生的重度膀胱损

害患者,采用碱化利多卡因扩张性灌注治疗,效果满意。现报告其临床资料,借以评价碱化利多卡因扩张性灌注治疗尿路上皮癌膀胱灌注后药物相关性重度膀胱损害的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 6 例,男 2 例,女 4 例,年龄 49~73 岁,平均 65 岁。患者均为尿路上皮癌术后行灌注吡柔比星或丝裂霉素或 BCG 患者,其中肾盂尿路上皮癌根治术后 2 例,输尿管尿路上皮癌根治术后 1 例,膀胱尿路上皮癌 TURBT 术后 3 例;行丝裂霉素灌注 1 例,吡柔比星灌注 2 例,BCG 灌注 3 例。6 例均在灌注药物 8(6~13)次后产生顽固性尿急、尿

¹深圳中山泌尿外科医院(广东深圳,518045)

通信作者:黄英, E-mail: 13798381635@163.com

频、尿痛伴严重灼烧感。急迫性尿失禁:尿频白天20(18~25)次,夜间平均15(9~20)次,每次尿量45(10~80) ml。采用O'Leary-Sant评分标准:问题评分(ICPI)平均15.2(14~16)分,症状评分(ICS)平均17.5(16~19)分。6例患者均经历长期抗生素、M受体阻断剂,3例灌注BCG行三联抗结核药物等综合治疗无效已被迫停止膀胱药物灌注治疗。

辅助检查:除尿常规红细胞+~+++/HP外,尿白细胞、尿培养、抗酸杆菌、TCT均为阴。尿动力参数:膀胱平均灌注容量55(25~85) ml,最大尿流率4.6(2.8~9.7) ml/s,残余尿量1.9(0~12) ml,均存在中重度膀胱感觉过敏。6例均于既往6个月膀胱镜复查证实无膀胱肿瘤复发及其他病变。

1.2 治疗方法

采用静脉或腰硬麻醉下膀胱镜检并活检,直视下进镜观察尿道及膀胱,活检黏膜组织并电灼活检部位后盐水灌注,边灌注扩张边实时观察膀胱黏膜情况,当膀胱出现渗血或盐水从膀胱镜周渗出为度,停止灌注,同时记录灌注量,留置三腔尿管及镇痛泵。

术后第1天起膀胱内灌注2%碳酸利多卡因20 ml+5%碳酸氢钠20 ml+地塞米松10 mg+肝素钠2.5万单位(pH值7.5~8.0),每天2次,维持3~5 d。每次灌注后即夹闭尿管至患者尿急无法继续忍受为度,缓慢开放尿管记录尿量,同时检测尿液pH值,若小于7.5则加服碱性药物及增加5%碳酸氢钠量,使排放尿液pH值稳定在7.5~8.0间。应用抗生素预防感染。

2 结果

6例患者膀胱镜未发现尿道狭窄及肿瘤复发,活检均为黏膜慢性炎症,膀胱镜灌注盐水量均值180~380 ml,出血量小于5 ml。

碱化利多卡因扩张性灌注3~5天间膀胱扩张灌注量180~350 ml,拔除尿管后尿急、尿频、尿痛明显好转,灼烧感消失、无急迫性尿失禁,尿量增加。治疗后1个月情况,尿频:白天8(5~10)次,夜间3(1~6)次,每次尿量200(180~350) ml。ICPI评分3.0(0~6)分,ICS评分4.3(2~8)分。最大尿流率均值16.6(13.8~25.7) ml/s,残余尿均值1.6(0~10) ml。

6例患者治疗期间及治疗后未出现膀胱破裂、大出血,1例治疗期间出现轻度血尿1次,经膀胱冲洗后消除,1例现头痛、头晕,6例出凝血时间均无改变。

6例患者于治疗后1~3个月恢复原有吡柔比星、丝裂霉素及BCG灌注方案,随访10(3~16)个月。尿频:白天6(5~9)次,夜间2.3(1~6)次,每

次尿量250(200~390) ml。ICPI评分2.4(0~5)分,ICS评分3.2(2~6)分。尿动力检查:膀胱容量190(180~380) ml,最大尿流率均值17.2(13.2~28.5) ml/s,残余尿均值1.5(0~8) ml。1例膀胱感觉轻度过敏,5例膀胱感觉过敏消失。

3 讨论

保留膀胱的尿路上皮癌术后进行膀胱腔内灌注化学药物,在注重疗效同时副作用、并发症不容忽视,重者膀胱坏死^[2],并发罕见关节炎均有报道^[3,4]。常见膀胱功能损害发生率较高,李奋勇等(2007)报道占21.4%~39.6%。对M受体阻断剂等常规药物治疗无效的顽固下尿路刺激症我们视为重度膀胱功能损害。放弃治疗无疑意味着潜在的高复发风险,所以对重度膀胱功能损害放弃治疗的患者能寻求有效、方便、经济的治疗手段凸显重要。

SAWADA等(2006)报道了1例肾癌术后并发膀胱原位癌患者行BCG灌注导致的重度膀胱功能损害行水扩张治疗获得成功,而临床上利多卡因膀胱灌注、水压膀胱扩张在间质性膀胱炎^[5~7]疗效满意。

本组6例采用扩张性灌注有效降低膀胱壁张力感受器敏感性,即灌注后夹闭尿管至最大尿急感后开放,一方面这样可有效的激活了膀胱A δ 纤维,从而引起尿路上皮细胞通过旁分泌释放调节因子调整来解除尿频、尿急,抑制膀胱挛缩,扩大膀胱容量。另一方面通过利多卡因灌注膀胱阻断C神经纤维的传导及其P物质释放,抑制了膀胱逼尿肌的收缩,减少疼痛。而碱化碳酸利多卡因的游离基形成比例高^[8],容易弥漫通过膀胱上皮和麻醉感觉神经。为确保碱化,本组病例通过调整对碳酸氢钠量使排放尿液pH值稳定在7.5~8.0间。PARSONS等(1998)认为,肝素可增加利多卡因阻断疗效,减低膀胱感觉神经敏感性。本组6例灌注液加入肝素钠,利于与尿中表皮样生长因子结合并减少抑制因子活性^[9],恢复化学药物灌注导致膀胱表面屏障(GAG),重建防御功能,降低伤害感受器敏感性。另外本组灌注液中加入地塞米松起到了抗炎、抗细胞因子增殖。这种扩张性灌注实际上也是一种膀胱功能的恢复训练^[10],本组随访3~16个月未出现膀胱容量减少情况。留置PCEA能将疼痛信息阻断在初级传入神经元水平,避免不良信号向更高级中枢扩散,控制不稳定膀胱发生。这样达到互补作用,最大限度阻断膀胱逼尿肌收缩反射弧,避免发生不稳定膀胱。本组结果表明,采用这种组合能有效地“下调”膀胱感觉神经的敏感性,恢复膀胱黏膜GAG层的保护机制,达到扩张膀胱容量,消除顽固性尿急、尿频、尿痛等重度膀胱功能损害症状。

操作注意事项及并发症处理:①排除肿瘤复发

及膀胱结核导致的尿路刺激症状,本组活检证实无上述情况。②避免膀胱破裂:本组 6 例依镜检中膀胱扩张量(180~350 ml)做为后续扩张性灌注量,达到最大程度扩张又防止膀胱破裂。③避免短效性:因碱化利多卡因可使下调膀胱感觉神经敏感性长达 12 h^[5],本组 6 例每天 2 次灌注及疗程至少 3~5 d,疗效满意,避免了单纯膀胱镜水扩张的短效性。④减少出血:我们采用术后第一天起膀胱灌注,减少肝素钠对膀胱镜检扩张后膀胱黏膜出血倾向;缓慢开放尿管减少膀胱内压力骤减导致的出血性膀胱炎,本组除 1 例因放尿过快出现轻度血尿外,其余均无血尿、膀胱出血并发症。⑤药物毒性:研究表明灌注碱化利多卡因是安全的,耐受性好^[7],最常见的副作用有头痛,头晕,头昏,血清利多卡因浓度是利多卡因局部治疗与全身吸收的表现,文献报道灌注利多卡因后血清安全浓度是 2 $\mu\text{g/ml}$,大大低于 6 $\mu\text{g/ml}$ 的毒性水平^[5]。本组病例未监测血液中利多卡因水平,1 例出现一过性头痛、头晕未予处理自愈,可能血清利多卡因毒性有关。另外我们使用亲水涂层导管灌注膀胱可减少尿管本身产生的刺激症状。

尿路上皮癌本身治疗费用高昂,降低并发症治疗费用意义重大,有报道肉毒毒素-A、辣椒辣素、透明质酸钠灌注及口服戊糖多硫酸钠(PPS)也起到较好效果,因其昂贵、药物普及率低、连锁并发症重^[9]等限制推广。另外值得注意的是:本组资料中尿白细胞及尿培养均阴性,告诫我们应避免长期使用,即使无症状菌尿也要避免过度应用抗生素^[11]。所以尽早采用碱化利多卡因组合液无疑是最为经济、易普及的治疗药物。

当然,寻找尿路上皮癌术后膀胱腔内化疗、免疫治疗的高效、副作用低的理想药物或者更合理的灌注方案尤为重要,可以减少膀胱功能损害的发生率^[12,13]。但对已发生的重度膀胱功能损害,目前应用碱化利多卡因扩张性灌注治疗具有可行、有效、安全、经济、方便的特点,可恢复尿路上皮癌患者行膀胱灌注药物的耐受依从性,值得推广。

参考文献

- [1] BARJUK M, OOSTERLINCK W, SYLVESTER R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update[J]. Eur Urol, 2011, 59: 997-1008.
- [2] BRANCHEREAU J, LUYCKX F, HITIER M, et al. Bladder necrosis after an immediate post-operative mitomycin C instillation[J]. Prog Urol, 2011, 21: 151-153.
- [3] MACÍA VILLA C, SIFUENTES GIRALDO W, Boteanu A, et al. Reactive arthritis after the intravesical instillation of BCG[J]. Reumatol Clin, 2012, 8: 201-207.
- [4] MIRANDA S, VERDET M, HÉRON F, et al. Acute reactive arthritis after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin. Two case reports and literature review[J]. Rev Med Interne, 2010, 31: 558-561.
- [5] PARSONS C L, ZUPKAS P, PROCTOR J, et al. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis[J]. J Sex Med, 2012, 9: 207-212.
- [6] MATSUO T, SHIDA Y, HAYASHIDA Y, et al. Intravesical therapy of heparin and lidocaine for interstitial cystitis: a case report[J]. Hinyokika Kyo, 2011, 57: 513-516.
- [7] NICKEL J C, MOLDWIN R, LEE S, et al. Intravesical alkalinized lidocaine(PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome[J]. BJU Int, 2009, 103: 910-918.
- [8] 魏辉, 黄英, 张晓忠, 等. 碱化利多卡因膀胱灌注治疗氯胺酮相关性膀胱炎[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(9): 621-623.
- [9] KUO H C, CHANCELLOR M B. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. BJU Int, 2009, 104: 657-661.
- [10] HSIEH C H, CHANG S T, HSIEH C J, et al. Treatment of interstitial cystitis with hydrodistention and bladder training[J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008, 19: 1379-1384.
- [11] HERR H W. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria[J]. J Urol, 2012, 187: 435-437.
- [12] SHELLEY M D, JONES G, CLEVES A, et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review[J]. BJU Int, 2012, 109: 496-505.
- [13] XIAO Z, HANEL E, MAK A, et al. Antitumor Efficacy of Intravesical BCG, Gemcitabine, Interferon- α and Interleukin-2 as Mono- or Combination-Therapy for Bladder Cancer in an Orthotopic Tumor Model[J]. Clin Med Insights Oncol, 2011, 5: 315-323.

(收稿日期:2012-04-17)