

放射性膀胱炎的治疗进展

王伟¹ 杨建军^{1△} 杨关天¹ 周翔¹ 丁永峰¹ 胡向农¹ 朱伟¹ 杨正平¹

[摘要] 放射性膀胱炎是一种比较常见的并发症,以血尿为主要表现,严重危害患者健康。本文从病因、病理、临床表现、分度、诊断标准、治疗方法以及预防措施等多个方面总结放射性膀胱炎的治疗进展,以期为该病临床诊断和治疗水平的提高提供一定帮助。

[关键词] 放射性膀胱炎;膀胱灌注;高压氧

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.06.019

[中图分类号] R818.8 **[文献标志码]** A

Progress in the treatment of radiation cystitis

WANG Wei YANG Jianjun YANG Guantian ZHOU Xiang DING Yongfeng

HU Xiangnong ZHU Wei YANG Zhengping

(Department of Urology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medicinal Sciences, Nanjing, 210028, China)

Corresponding author: YANG Jianjun, E-mail: palacelost@sina.com

Abstract Radiation cystitis is a common complication seriously endangering the health of the patients, and hematuria is its main manifestation. Therefore, this article discusses the progress in the treatment of radiation cystitis from aspects of etiology, pathology, clinical manifestations, grading, diagnostic criteria, treatment and preventive measures, so as to provide some help for the improvement of clinical diagnosis and treatment.

Key words radiation cystitis; intravesical perfusion; hyperbaric oxygen

近年来,随着放疗技术的不断进步,在恶性肿瘤的临床治疗中,放疗作为一种比较有效的方法,得到了广泛地应用。有研究发现,当放射线对前列腺、宫颈以及子宫等部位的恶性肿瘤进行照射时,会不同程度的损伤膀胱,并且在盆腔照射3~4周或更短时间内,有50%~60%患者会出现放射性膀胱炎^[1]。放射性膀胱炎患者临床症状表现为顽固性血尿、尿痛、尿急以及尿频等,如果不及时治疗,容易出现诸多并发症,尤其是无法控制的动脉型出血,严重的情况下,甚至危及患者的生命安全,因此早发现、早治疗尤为重要^[2]。本文对放射性膀胱炎的治疗情况作一综述。

1 放射性膀胱炎的病因与发病

盆腔恶性肿瘤如直肠癌、子宫颈癌、膀胱癌以及前列腺癌等经放射治疗后,容易出现不同程度的急性或慢性放射性膀胱炎,尤其是宫颈癌患者。有研究发现,放射持续时间及放射剂量与放射性膀胱炎的发生呈正比关系,在接受70 Gy照射的患者

中,50%会出现放射性膀胱炎,而接受60 Gy照射患者的发生率则较低,一般为5%^[3]。大部分学者认为60 Gy为膀胱组织的射线耐受量,并且在宫颈癌患者进行腔内治疗时,放射剂量应该<50 Gy,但是在临床治疗中,患者接受的照射量往往高于常规剂量,同时也与防护措施、设备性能以及个人膀胱对放射线的耐受程度有关。放射性膀胱炎的临床发病率较低,通常<5%,大部分学者认为是1%~2%,宫颈癌的发病率较高,一般为2.1%~8.5%^[4]。临床发病时间具有较大的差异性,在放射治疗后6个月内会出现急性型症状,而治疗6个月~2年出现亚急性型症状,治疗2~10年出现慢性型症状,大部分患者在放射治疗后2~5年发病,最长可达20年。

2 放射性膀胱炎的病理表现

放射性膀胱炎的损伤包括以下2点:①固有层内出现急性炎症反应,移行上皮剥脱,血管内形成血栓,且黏膜溃疡;②病变晚期可见膀胱壁纤维化,甚至出现黄色瘤变。临床上对患者进行尿脱落细胞学检查,可见坏死、变性的尿路上皮细胞,出现细胞碎片和炎性细胞,并且移行上皮细胞增大,以及出现退行性改变如核结构消失、核染色质清凉、有

¹南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院 中国中医科学院江苏分院泌尿外科(南京,210028)

[△]审校者

通信作者:杨建军, E-mail: palacelost@sina.com

核内空泡出现等的移行上皮细胞^[5]。同时,不同发病类型的病理组织变化也存在着一定的区别:①急性型。血管内形成血栓,固有层充血水肿,间质细胞不典型增生,毛细血管增生及间质玻变,严重的情况下,甚至出现坏疽性膀胱炎。②慢性型。血管内皮细胞坏死和肿胀,逐渐出现炎细胞浸润,甚至出现不愈合性溃疡。同时,出现上皮增生,纤维渗出和血管变化,有助于鉴别诊断尿路上皮肿瘤,并且固有层玻变、水肿以及毛细血管扩张^[6]。

3 放射性膀胱炎的临床表现和分度

放射性膀胱炎患者发病后,以无痛性、突发性血尿为主要表现,具有难以控制、反复性、持续性的特点,大部分合并尿急、尿频、排尿困难等症状,一些患者因为合并感染而出现尿痛症状,严重的情况下,甚至出现急性尿潴留,并且一些患者的下腹坠胀疼痛明显,常见体征为下腹耻骨上区触痛,其他全身表现包括白细胞增多、发热等。根据放射性膀胱炎的临床表现,可以将其分为 3 度:①轻度。出现尿痛、尿急、尿频症状,经膀胱镜检查,发现黏膜充血水肿;②中度。反复发作的毛细血管扩张性血尿,严重的情况下,甚至出现溃疡;③重度。形成膀胱阴道瘘^[7]。

4 放射性膀胱炎的临床诊断

当前临床上在对放射性膀胱炎进行诊断时,采用辅助检查、临床表现以及病史相结合的方法,患者存在盆腔放射治疗史,出现反复性、突发性的肉眼血尿,并且合并膀胱刺激症状如尿痛、尿急、尿频等,严重的情况下,还合并失血性贫血、急性尿潴留、排尿困难等。临床上在对放射性膀胱炎患者进行辅助检查时,常见的有膀胱镜检查、CT 以及超声检查,其中超声图像可见膀胱内壁毛糙、增厚,尤其是三角区;CT 可见后壁三角区明显增厚隆起;经活组织和膀胱镜检查,可见团状隆起、溃疡、出血点以及水泡状改变等。

5 放射性膀胱炎的临床治疗

5.1 支持治疗

临床上在治疗放射性膀胱炎时,对于病情较轻的患者,主要为对症治疗,包括运用止血药物、抗生素对膀胱出血和刺激症状进行控制等,并且有文献报道,对于贫血患者,可以给予适当的成分输血如输注血小板、红细胞等,使患者的输氧能力提高,使局部缺氧状态得到明显改善^[8]。同时,给予患者维生素 C 补充,能够对尿液进行酸化,避免形成感染性结石。

5.2 高压氧治疗

有研究发现,如果常规方法治疗轻度放射性膀胱炎无法获得满意疗效,则可以运用高压氧联合治疗,并且高压氧治疗也是可以逆转疾病状态的一个

重要手段^[9]。通常情况下,放射治疗会对膀胱黏膜的血管系统造成损伤,使膀胱黏膜出现缺血性坏死,高压氧能够对血管再生起到积极的促进作用,有助于修复膀胱黏膜。研究表明,高压氧治疗能够对尿道的疼痛和出血进行有效控制,并且对于出血性放射性膀胱炎患者具有较高的治愈率,一般为 70%~80%^[10]。循证医学研究证明,高压氧治疗能够使软组织及骨的放射性损伤得到延缓,相比较其他疗法而言,具有并发症少、疗效确切等优点,并且运用高压氧治疗放射性膀胱炎出血,可以获得中长期或短期缓解^[11]。有学者研究发现,放疗诱导形成的超氧自由基对膀胱黏膜上皮的保护机制造成了破坏,并且在接受放疗的患者中,超氧化物歧化酶的 mRNA 过度表达,而高压氧治疗能够对超氧化物歧化酶的合成起到积极的诱导作用,将过量的氧自由基清除,从而保护尿路上皮。虽然高压氧治疗具有患者接受度高、痛苦小、疗效确切、不良反应少等诸多优点,但需要注意的是,高压氧治疗并不适用于所有出血性放射性膀胱炎患者,其原因主要为压力较高,不适用于既往行骨膜重构、骨膜自发穿孔、气胸以及肺气肿患者。此外,高压氧的禁忌证还包括阿奇霉素或顺铂治疗史、活动性病毒感染,虽然高压氧治疗有助于形成新生血管,但是是否会诱发肿瘤生长还需要进一步研究,所以也不适用于残存肿瘤者^[12]。

5.3 药物灌注疗法

由于一些患者的症状较轻,常规的利尿和水化能够有效缓解症状,对于膀胱出血比较严重的患者,可以运用化学药物进行膀胱内灌注,比如凝血酶、雌激素、前列腺素、硝酸银、甲醛以及铝剂等。

5.3.1 甲醛膀胱灌注 运用甲醛溶液对膀胱进行灌注的作用机制主要为使膀胱黏膜细胞的蛋白出现沉淀,凝固或闭塞小的毛细血管官腔,使扩张的毛细血管组织萎缩、凝固,从而提高止血效果。同时,甲醛溶液自身的抗炎、杀菌作用较强,有助于修复周围组织^[13]。通常情况下,大部分甲醛溶液的浓度选择 4% 或 5%,有文献报道选择 1% 甲醛溶液,也有文献报道选择 10% 甲醛溶液可以获得较好的效果^[14]。需要注意的是,灌注治疗时,甲醛溶液容易刺激创面,使患者出现剧烈的下腹痛和无法忍受的尿急症状,降低了甲醛溶液的保留时间,所以灌注前应对膀胱黏膜进行表面麻醉,必要的情况下,可以采用连续硬膜外麻醉,在镇静镇痛的情况下,确保灌注效果^[15]。此外,对于膀胱出血比较严重的患者,运用甲醛溶液灌注治疗,大部分患者的症状消失或得到改善,但是容易出现诸多并发症,包括心肌毒性作用、肾积水、膀胱穿孔、膀胱挛缩、尿道狭窄、尿失禁以及尿频等^[16,17]。

5.3.2 明矾膀胱灌注 有研究发现,运用1%明矾溶液对放射性膀胱炎患者进行24 h持续灌注,可以获得较好的效果,并且大量临床应用证明,1%明矾溶液膀胱灌注治疗出血性放射性膀胱炎具有安全、可靠、有效的特点^[18]。膀胱组织活检证明,明矾不会对黏膜上皮造成损伤,黏膜也不会吸收明矾,细胞表面和表浅间质通过形成蛋白沉淀物,使细胞间隙收缩,降低膀胱黏膜毛细血管渗透性,并且毛细血管内皮细胞的胶质物质变硬,能够使局部炎症、水肿以及渗出减轻,从而达到止血目的^[18,19]。但是明矾溶液灌注也存在一定的不良反应,以尿急、尿频、膀胱痉挛以及耻骨上区疼痛等症状为主要表现^[20]。此外,有较大吸收表面或肾功能低下的患者,还容易出现中毒反应,常见症状有代谢性酸中毒、意识障碍等。

5.4 医用三氧疗法

医用三氧疗法作为新型的一种治疗手段,在肿瘤、自身免疫、有传染性以及局部缺血等病症中,采用以三氧为主的自身血疗法可以获得较好的效果,尤其是在局部缺血症和创伤延迟愈合治疗中效果显著^[21]。三氧能够将人体正常代谢激活,使细胞的再生修复能力增强,使红细胞代谢激活,对组织供氧起到积极的促进作用,使微循环得到改善,并且还能使机体抗氧化酶系统活化,将氧自由基清除,对细胞进行保护,减少自由基损伤^[22]。有文献报道,运用三氧处理的重蒸馏水对放射性膀胱炎患者进行膀胱内滴注,血尿症状得到有效控制,说明三氧疗法能够将免疫活性细胞激活,生成大量免疫活性因子,将病毒细菌杀伤,从而达到治疗目的^[23]。

5.5 外科治疗方法

由于一些患者经高压氧或灌注治疗后,无法获得较好的疗效,并且容易反复发作,在这种情况下,可以运用外科治疗方法,包括超选择双侧髂内动脉分支栓塞术、髂内动脉栓塞术、经尿道注入硬化剂、YAG激光止血以及经尿道电凝术等。对于膀胱内充满凝血块、出血明显且初始症状严重的患者,运用经尿道电凝止血术,先将膀胱镜置入尿道后,运用膀胱冲洗器或负压吸引器对膀胱内凝血块进行清理,确定出血点后,运用等离子刀或电切刀电凝止血,具有较好的止血效果,但是复发率高^[24]。对于危及生命安全、大出血或其他疗法无效的患者,尿路分流手术是比较有效的一种方法,临床上多选择出血少、简单易行的术式,比如输尿管皮肤造口术、单纯膀胱切除术等,可以使术后并发症减少,从而提高手术成功率。

6 放射性膀胱炎的预防

临床上在预防放射性膀胱炎时,避免膀胱照射过量的基本原则,根据患者的膀胱组织耐受量,制

定个性化放疗方案,从而降低照射量。对于宫颈癌患者,其腔内照射量应该 <50 Gy,并且应该在结束全盆野放疗后进行,治疗的过程中,要对偏位子宫进行纠正,适当填塞,对膀胱进行保护。

7 总结

放射性膀胱炎是盆腔肿瘤和子宫颈癌放射治疗后常见的并发症,支持治疗、高压氧治疗、药物灌注疗法、医用三氧疗法、外科治疗等均是常见治疗手段,但都无法完全治愈,因此临床对此类患者进行放射性治疗时,应该合理预防,制定个性化的治疗方案,合理使用放射剂量,并做好预防措施,保护膀胱组织,减轻机体创伤。

[参考文献]

- 1 宋磊.局部晚期宫颈癌手术所致泌尿系统损伤的处理[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(11):40-43.
- 2 Lowe B A, Stamey T A. Endoscopic topical placement of formalin soaked pledgets to control localized hemorrhage due to radistion cystitis[J]. Am J Surg Pathol, 2014,158(11):528-529.
- 3 朱虹,刘小波,王晓玲,等.高压氧舱内不同压力治疗出血性放射性膀胱炎的效果观察[J].中国当代医药,2014,21(13):150-152.
- 4 包娟,朱清毅,吴宏飞.放射性出血性膀胱炎的治疗[J].临床泌尿外科杂志,2013,18(5):318-319.
- 5 丁晓钧,陈云,杨国学.膀胱灌注透明质酸钠治疗出血性放射性膀胱炎体会[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(15):106-106.
- 6 石晓婷,尚菊战.无菌透明质酸钠液膀胱灌注治疗放射性膀胱炎患者的护理[J].中国当代医药,2014,26(5):37-38.
- 7 Sun R, Koubaa I, Limkin E J, et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae[J]. Oncotarget, 2018,9(10):9299-9310.
- 8 巫嘉文,余洋.高压氧综合治疗出血性放射性膀胱炎56例疗效观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2016,23(4):323-325.
- 9 姜毅,李俊,张建玲,等.复方苦参液联合中药灌肠治疗放射性膀胱炎及肠炎疗效观察[J].中国中医药信息杂志,2016,18(10):70-71.
- 10 于祥征,赵光海,宓桂平,等.清热凉血汤膀胱灌注治疗放射性膀胱炎临床研究[J].中国当代医药,2017,18(3):21-22.
- 11 蔡经爽.出血性放射性膀胱炎有效治疗方法的探讨[J].临床和实验医学杂志,2016,5(12):1950-1950.
- 12 赵立,唐飞,柯朴群,等.双侧输尿管皮肤造口尿流改道联合髂内动脉结扎术治疗出血性放射性膀胱炎[J].临床外科杂志,2013,21(4):297-298.
- 13 司毅,张火俊,杨继金.髂内动脉栓塞术治疗放射性膀胱炎所致血尿[J].介入放射学杂志,2016,16(9):635-637.

- 14 陈琦,薛波新,单玉喜,等.经尿道选择性光气化术治疗出血性放射性膀胱炎[J].中国内镜杂志,2012,18(11):1201-1204.
- 15 李晶磊,何朝宏,任君凯,等.妊马雌酮联合钬激光及电凝术治疗女性出血性放射性膀胱炎[J].医药论坛杂志,2014,32(14):28-29.
- 16 Ferrer Puchol M D, Borrel Palanca A, Gil Romero J, et al. Severe hematuria is caused by radiation cystitis Selective percutaneous embolization as an alternative[J]. Acta Urol Esp, 2016, 22(18):519-523.
- 17 岳俊敏,王俊勇,张昊,等.透明质酸钠膀胱灌注治疗女性间质性膀胱炎对其性功能的影响[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(10):808-809.
- 18 Sanchiz F, Millá A, Artola N, et al. Prevention of radio-induced cystitis by orgotein a randomized study[J]. Anticancer Res, 2016, 16(20):2025-2028.
- 19 Yousefghahari B, Alhooei S, Soleimani-Amiri M J, et al. Comparison of sensitivity and specificity of anti-CCP and anti-MCV antibodies in an Iranian cohort of patients with rheumatoid arthritis[J]. Caspian J Intern Med, 2013, 4(3):702-706.
- 20 Schaeffer E M. Re: Safety and Efficacy of Intravesical Alum for Intractable Hemorrhagic Cystitis: A Contemporary Evaluation [J]. J Urol, 2018, 199(6):1377-1377.
- 21 Hirose Y, Yamamoto T, Misako N, et al. Injection of Dental Pulp Stem Cells Promotes Healing of Damaged Bladder Tissue in a Rat Model of Chemically Induced Cystitis[J]. Cell Transplant, 2016, 25(3):425-436.
- 22 Rogosnitzky M, Isakov I, Wlassoff W, et al. Ocular Applications of Dipyridamole: A Review of Indications and Routes of Administration[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2016, 32(2):83-89.
- 23 Fyfe E M, Thompson J M, Anderson N H, et al. Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2012, 12(1):1-8.
- 24 周宁,李贵忠,满立波.双侧经皮肾造口术治疗难治性出血性放射性膀胱炎[J].临床外科杂志,2017,25(6):475-475.

(收稿日期:2018-01-19)

论文中表格的使用规范

表应具有“自明性”,表的内容不可与文字、插图重复。表应随正文,一般先见文字后见表。

表一律用阿拉伯数字依序连续编排序号,统一从 1 开始,只有一个表则应标明“表 1”。文中应按表序排列。

一般采用“三线表”,即除上下表线(正线)外,加排表头横线(反线)。必要的合计应在其上方加一横线(反线)。表应按统计学的制表原则设计,力求结构简洁,主、谓位置合理,主语一般置表的左侧,谓语一般置表的右侧。

每一表应有简短确切的表题,连同表序居中置于表上。

表的各栏应标明标目词,参数栏的标目词一般为量或测试项目及单位符号。如表中所有参数的单位相同,可标注在表的右上方。平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)应标在表的右上方“单位”后。若各栏参数单位不同,则应采用“物理量名称/单位符号形式”[如:BP/mmHg, TC/(mmol·L⁻¹)]标注在各栏标目词后。表格中的计量单位一律使用外文符号,而不用中文名称。表中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文一致。

表内小数点后位数要统一。表内不宜用“同上”、“同左”等类似词,一律填入具体数字或文字。表内“—”或“…”(因“—”可能与代表阴性反应相混)代表未测或无此项,“0”代表实测结果为零。

表中不设“备注”栏,如有需说明的事项(例如 P 值等),可在表内有关内容的右上角用小号阿拉伯数字并加半圆括号(如¹⁾、²⁾、³⁾)标注(不宜用星号“*”,以免与数学上共轭和物质转移的符号相混),在表下用简练的文字注释。P 值应按 P<0.05、P>0.01、P<0.01 顺序排列,一般情况下 P>0.05 可不标注。

需要转页的表,应在续表的右上角或左上角注明“续表”。