

尿标记物和影像学在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征
诊断中的潜在价值马凯群¹ 张嘉鹏¹ 郑振明¹ 姚友生^{1△}

[摘要] 间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(IC/BPS)是一种病因尚未完全明确的疾病,目前提出的病因包括感染、自身免疫/炎症、肥大细胞、膀胱氨基葡聚糖和上皮渗透性、神经支配、尿液毒性物质等。由于病因尚未明确,IC/BPS的诊断和治疗也面临着极大的困难。目前主要的诊断手段还是临床表现和膀胱镜检伴或不伴膀胱水扩张。但二者的特异性和敏感性有限,不可避免导致 IC/BPS 的漏诊和误诊。在这种背景下,发现 IC/BPS 特异性的尿标记物和影像学表现必然可以极大地帮助 IC/BPS 的诊断治疗。本文主要对尿标记物和影像学的相关进展作一综述。

[关键词] 间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征;诊断;尿标记物;影像学

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.10.018

[中图分类号] R694 **[文献标志码]** A

Potential value of urine markers and imaging in the diagnosis
of interstitial cystitis/bladder pain syndrome

MA Kaiqun ZHANG Jiapeng ZHENG Zhenming YAO Yousheng

(Department of Urology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510000, China)

Corresponding author: YAO Yousheng, E-mail: yys430@126.com

Abstract Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is a disease without specific pathogeny. There are several pathogenies including infection, autoimmunity, mast cells, mucosal epithelial permeability, neuropathic pain, toxic ingredient in urine and so on. It's difficult to diagnose and treat IC/BPS because of its unclear pathogeny. The main diagnostic methods of IC/BPS are symptoms and cystoscopy with hydrodistension or not. However, the sensitivity and specificity of these methods are inadequate. In this case, missed diagnosis and misdiagnosis of IC/BPS are inevitable. Apparently, discovering specific urine marker and imaging characteristic of IC/BPS is helpful in the diagnosis and treatment of IC/BPS. This article is aimed at reviewing the progress of urine markers and imaging in IC/BPS.

Key words interstitial cystitis/bladder pain syndrome; diagnosis; urine markers; imaging

间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(IC/BPS)是一种病因尚未完全明确的疾病,目前提出的病因包括感染、自身免疫/炎症、肥大细胞、膀胱氨基葡聚糖(GAGs)和上皮渗透性、神经支配、尿液毒性物质等。由于病因尚未明确,IC/BPS 诊断和治疗也面临着极大的困难。2009 年,女性泌尿和尿流动力学协会(SUFU)定义 IC/BPS 为“一种不舒服感觉(疼痛、下坠、不适)与膀胱排尿活动有关,伴随持续超过 6 周的下尿路症状,同时排除尿路感染或其他明确的病因”。膀胱区疼痛和下尿路症状一直是 IC/BPS 诊断的重要依据,但是这种症状不具有特异性,需要与膀胱过度活动症(OAB)等相鉴别。黏膜下出血或典型的膀胱壁 Hunner 溃疡则是 IC 的另一个诊断要点,但有文献报道黏膜下出血或 Hunner 溃疡对于 IC/BPS 的诊断特异性较差。黏

膜下出血可见于良性前列腺增生、子宫内膜异位症等,因此上述疾病容易被误诊为 IC/BPS。综上所述,单纯依赖临床表现和膀胱镜诊断 IC/BPS 会比较容易引起漏诊与误诊。另一方面,目前其他诊断手段如病理活检、尿标记物、影像学、尿常规等对 IC/BPS 的诊断价值有限,在指南^[1,2]和专家意见中大多只是可选择和不建议选择的诊断手段。然而其中潜力较大,未来可能成为重要诊断手段的是尿标记物和影像学,因此本文着重介绍尿标记物和影像学研究进展,以探讨二者未来在 IC/BPS 诊断中的潜在价值。

1 尿标记物

正常膀胱黏膜表面存在一层连续的保护层包括 GAGs、离子泵、不对称的单位膜及高密度的蛋白聚糖等成分,可以防止尿液中细菌的黏附及毒性成分对肌层的破坏。Parsons 等(1994 年)对泌尿道抗菌防御机制的研究揭示了 GAGs 层的功能并提出了 GAGs 的破坏可能是 IC/BPS 的病因之一。

¹ 中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科(广州,510000)

[△] 审校者

通信作者:姚友生, E-mail: yys430@126.com

许多 GAGs 补充疗法对 IC/BPS 有效是这个理论的依据^[3~6]。基于这个理论,可以提示 GAGs 破坏的物质有可能成为 IC/BPS 诊断的标记物。

抗增殖因子(APF)是一种低分子量、相对热稳定、胰蛋白酶敏感的蛋白质,它可以在体外抑制人膀胱上皮细胞增殖。而且 Keay 等(1996 年)在实验中发现纯化的 APF 可以在体外上调人膀胱上皮细胞表皮样生长因子(EGF)的产生,并下调肝素结合性表皮样生长因子(HB-EGF)的产生。Keay 等(2004 年)则发现 IC/BPS 患者尿中 APF 显著升高,HB-EGF 水平显著降低,这意味着二者有成为 IC/BPS 尿标记物的可能性。Sun 等^[7]发现 EGF、HB-EGF 在体外可以调节人膀胱细胞的内向钾电流,这或许是 IC/BPS 的病理生理改变之一。Erickson 等(2007 年)收集了 33 例新诊断的 IC/BPS 患者膀胱水扩张前后的尿液,发现尿中 APF、HB-EGF 从开始的异常水平在水扩张后显著地变回正常水平,且这个改变与患者症状评分的前后变化不存在相关性。该实验意味着 APF、HB-EGF 不仅可以作为 IC/BPS 的诊断手段,而且可以作为治疗效果的评价工具。另外,最新的研究表明,APF 的结合位点是细胞骨架相关蛋白 4 (CKAP4),利用 CKAP4 类似物我们可以准确地测量微量的唾液酸化抗增殖因子(as-APF)即 APF 的活化形式的含量^[8]。CKAP4 作为 APF 的结合位点,也可能是今后 IC/BPS 治疗的潜在靶点。

IC/BPS 常常合并有哮喘^[9]、自身免疫病、类风湿^[10]、炎症性肠病,这意味自身免疫和慢性炎症很可能是 IC/BPS 的病因之一。一些细胞毒药^[11]、激素^[12]的有效治疗也是支持自身免疫和慢性炎症是病因的证据。根据这个理论,一些促炎因子和炎症相关细胞因子很有可能成为 IC/BPS 的标记物。基于此,很多研究人员设计了相关的实验。

Peters 等(1999 年)在 IC/BPS 患者尿中检测到 IL-2、IL-6 和 IL-8,而 IL-4、IL-10、IL-12、TNF、hGM-CSF、IL-1 β 和 IFN- γ 则没有测出。Erickson 等^[13]和 Abernethy 等^[14]则分别验证了 IC/BPS 患者尿中 IL-4 和 IL-6 的升高。Bouchelouche 等(2006 年)的实验则解释炎症因子之间的关系,结果表明 IL-4 和 IL-13 诱导人逼尿肌的平滑肌细胞表达和释放单核细胞趋化蛋白 1、IL-6 和干细胞因子,这可能也是 IC/BPS 的致病过程之一。组胺、甲基组胺这 2 种过敏反应的重要细胞因子也在 IC/BPS 患者的尿液中明显升高。而且甲基组胺和 IL-6 的组合用于 IC/BPS 的诊断,敏感性(70%)和特异性(72.4%)均较高。Lv 等^[15]发现,透明质酸治疗后的鱼精蛋白诱导的慢性膀胱炎大鼠,不仅膀胱炎严重程度和尿频下降,而且 IL-6 水平也明显

下降。因此,IL-6 可以作为 IC/BPS 治疗效果的观察指标。荣禄等^[16]还进一步揭示了 IL-6 参与致病的过程:IC 患者膀胱上皮组织中肥大细胞的增多和激活,可能是由于膀胱黏膜层共表达干细胞因子(SCF)和 IL-6 升高过度刺激的结果。Logadottir 等^[17]则在 mRNA 的水平上发现相比于正常人 IC/BPS Type 3C 患者 IL-6、IL-10、IL-17A 和 iNOS 的基因表达明显增加。

然而,并不是所有研究都支持 IL-6 作为 IC/BPS 的特异性标志物。Daha 等^[18]给予 37 例 IC/BPS 患者 GAGs 代替治疗并且测量了治疗前后的 IL-6 水平。结果发现一些 IC/BPS 患者的尿 IL-6 水平升高,并在 GAG 替代治疗后消失。然而,IL-6 的存在似乎与治疗本身的反应无关,因为在具有阳性和阴性 IL-6 水平的患者之间无显著差异。该研究认为尿 IL-6 水平既不是有效的诊断标志物,也不适合预测对治疗的反应。另一个用环孢素 A 治疗 IC/BPS 的临床试验也得出 IL-6 水平在治疗前后无显著改变的结论^[19]。Majima 等^[20]还证实了 IC/BPS 患者的 IL-6 水平与膀胱病理活检结果无相关性。

综上所述,IL-6 虽然活跃在各种 IC/BPS 的研究中^[20,21],并且常作为 IC/BPS 严重程度的评价指标之一,但仍需更多的临床数据来发掘它作为 IC/BPS 诊断手段和治疗效果指标的潜力。

Tseng-Rogenski 等^[22]的研究表明 IL-8 是重要的正常尿路上皮生长因子,是体外和体内正常尿路上皮细胞存活所必需的。膀胱中较低的 IL-8 表达水平可能是 IC/BPS 的病理生理过程之一。但有文献则认为 IC/BPS 患者尤其是非 Hunner 溃疡型 IC/BPS 患者的 IL-8 水平升高^[23]。因此 IL-8 能否作为 IC/BPS 诊断的尿标记物仍有争议。

IL-33 与肥大细胞之间的相互作用在桥接先天性和适应性免疫应答中起关键作用。除了参与各种过敏性疾病,如过敏性鼻炎、特应性皮炎和过敏性哮喘,IL-33 和肥大细胞也可能参与 IC/BPS 的发病机制^[24]。最新的动物实验认为在膀胱损伤后释放 IL-33 可能导致肥大细胞活化和炎症及疼痛反应的传播^[25]。

有文献报道一氧化氮不仅可以用于测量 IC 患者的炎症,还可以客观地评估个体的治疗反应^[26]。部分研究提示非 Hunner 溃疡型 IC/BPS 患者 C 反应蛋白和神经生长因子(NGF)的表达显著升高^[23]。但 Gamper 等^[27]在一篇文献中提到经过他们分析 Promega 试验不是检测尿液中 NGF 的合适方法,因此之前关于 NGF 的试验结果仍需商榷。

研究报道 CXCL10 在 Hunner 溃疡型 IC/BPS 患者尿液中的含量相比于非 Hunner 溃疡型 IC/

BPS 和膀胱过度活动症患者明显升高,或许可以作为预测 Hunner 溃疡型 IC/BPS 的指标^[28,29]。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)则在 IC/BPS 患者尿液中的水平明显升高,且在 Hunner 型 IC/BPS 患者升高更明显^[30]。该指标不仅具有潜在的诊断价值,而且对预测 Hunner 型 IC/BPS 和非 Hunner 型 IC/BPS 具有很大意义。

另外,还有许多细胞因子,例如 CCL2、CCL5、CXCL1、NALP-3 炎症小体^[31]、薄荷醇^[32]在少数文献中被提及与 IC/BPS 相关。但仍需更多实验数据验证这些指标是否能作为 IC/BPS 诊断的特异性标记物。

综上所述,APF、IL-6、IL-4 在很多的文献中验证了与 IC/BPS 正相关,虽然有部分文献不支持,但 APF、IL-6、IL-4 很有可能在未来作为 IC/BPS 诊断和治疗效果评价特异性尿标志物。另外 IL-8、IL-33、NALP-3 炎症小体也很有潜力。至于其他标记物如 CCL2、CCL5、CXCL1、CXCL10、MIF、薄荷醇仍需更多证据支持他们在 IC/BPS 病因和诊治方面的价值。

2 影像学

目前,影像学在 IC/BPS 诊治中的主要作用还是用于排除其他器质性泌尿系疾病如膀胱肿瘤等。在指南^[1,2]和专家意见中也是作为可选的辅助 IC/BPS 诊断的工具。然而,作为一种非侵入性、简便易行的辅助检查,如果能发掘出影像学工具特异性诊断 IC/BPS 的潜力,那么对于 IC/BPS 的诊治是一个跨越式的进展。

人的膀胱壁厚度平均只有 3 mm 左右^[33],因此要发现膀胱壁细微的改变是很困难的,这也给 IC/BPS 的影像诊断带来了很大的困难。超声的分辨率在 1 mm 左右,显而易见,超声难以发现 IC/BPS 患者膀胱壁的细微改变。因此,超声目前主要还是用于鉴别诊断,而且用于 IC/BPS 诊断的潜力有限。X 线与超声的作用类似,未来前景也堪忧。

Kaneko 等^[34]报道了 1 例用他克莫司+泼尼松联合治疗重症 IC/BPS 的患者,患者盆腔 CT 提示在治疗前膀胱壁影增厚,但在治疗后明显消退。然而根据 GAGs 层破坏理论,患者的膀胱壁理应变薄。至于这种增厚是否为伪影,则仍需商榷。但在治疗后这种改变缓解,又提示 CT 可能在疗效评价中的作用。

MRI 在最新的研究中是影像学的一个热点。Li 等^[35]在 106 例 IC/BPS 患者身上使用扩散加权核磁共振(DWMRI)发现,IC/BPS 患者的膀胱壁呈现高信号,且这种检查手段敏感性高达 92%,虽然特异性只有 29%。这有助于减少症状不典型或膀胱镜检无明显改变患者(如 HSB^[36]的

IC/BPS)的漏诊。根据新型对比剂混合物(NCM)用于 MRI 可以增加对比度从而减少伪影^[37]的理论,Tyagi 等^[38]设计了一个临床试验:6 例女性患者被分为对照组、Hunner 型溃疡 IC/BPS 组和非 Hunner 型溃疡 IC/BPS 组,然后给予常规 MRI 和 NCM 对比的 MRI 检查。结果发现,在常规 MRIT1 像下,非 Hunner 型溃疡 IC/BPS 组的膀胱壁明显变薄(2.86 mm),而 Hunner 型溃疡 IC/BPS 组(3.50 mm)和对照组的膀胱壁厚度(3.48 mm)接近。这结果可能支持 CT 下的 IC/BPS 的膀胱壁增厚是伪影的猜测。而在 NCM 增强的 MRIT1 像下,非 Hunner 型溃疡 IC/BPS 组(2.48 mm)和 Hunner 型溃疡 IC/BPS 组(2.84 mm)的膀胱壁较对照组(3.28 mm)明显变薄。后者的结果也与 GAGs 破坏理论中患者膀胱壁变薄的假设相符。因此,该检查在 IC/BPS 的诊断方面具有极大的潜力。

Kairys 等^[39]入组了 33 例没有并发症的 IC/BPS 女性患者并给予他们高分辨的脑 MRI,并且在数据库中寻找了 33 例年龄和性别相匹配的患者设计了一个病例对照研究。结果与对照组相比,患有 IC 的女性在大脑的几个区域显示出显著增加的灰质体积,包括右侧初级躯体感觉皮层、双侧顶叶小叶和右侧辅助运动区。且右侧初级躯体感觉皮层的灰质体积与较大的疼痛、情绪(焦虑)和泌尿系统症状有关。这个研究提示躯体感觉灰质的变化可能在疼痛敏感性以及 IC 的情感和感觉方面起重要作用。当然也意味着大脑的高分辨 MRI 可能作为潜在的 IC/BPS 的诊断手段。Kilpatrick 等^[40]同样为了探究脑部改变在 IC/BPS 疾病发生中的意义,他们合作进行了一项多中心研究。研究人员给予了 IC/BPS 脑功能 MRI(fMRI)。结果发现 IC/BPS 患者的内脏感觉(绝经后)、体感区(中央后回)和运动区[前中央小叶、内侧和腹侧辅助运动区(SMA)]的频率分布发生了改变。另外,前中央小叶、内侧 SMA 和腹侧 SMA 均与中脑(红核)和小脑的功能连接增加,这些改变也可能是 IC/BPS 的病因之一。

3 结论

作为无创、简便易行的检查手段,尿标记物和影像学是很值得研究的方向。目前很多尿液标记物如 IL-4、IL-6、IL-8、IL-33、APF、EGF、HB-EGF、NGF、NALP-3 炎症小体 CCL2、CCL5、CXCL1、CXCL10 均有文献报道,然而至今还未明确 IC/BPS 的特异性标记物。这可能与 IC/BPS 是一组异质性疾病有关,许多研究发现 Hunner 型 IC/BPS 和非 Hunner 型 IC/BPS 存在明显差异。前文的 MR 检查中非 Hunner 型 IC/BPS 的膀胱壁较

Hunner 型 IC/PBS 变薄的更加明显也是证据之一。而且 IC/BPS 也未发现特异性的病理活检结果,部分为膀胱上皮剥脱和致密炎症浸润^[41],部分为非特异性的慢性炎症,还有部分为正常^[42],这 3 种结果或许正代表着不同类型的疾病,这也说明 IC/BPS 的异质性。相信随着病因学的发展,必然可以发现特异性的尿标记物。至于影像,MR 是目前研究的热点具有巨大潜力。目前发现的 IC/BPS 患者脑部 MR 的异常或许是 IC/BPS 的病因即 IC/BPS 可能为神经系统异常引起的,这与既往研究认为神经源性炎症可能是某些 IC 患者的病因的观点相一致,当然也可能是 IC/PBS 长期慢性疼痛引起并发症,但均提示 IC/BPS 或许不是一个系统的疾病,也可能是多个系统共同作用的结果。

[参考文献]

- 1 Hanno P M, Burks D A, Clemens J Q, et al. AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome[J]. J Urol, 2011, 185(6):2162-2170.
- 2 Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Can Urol Assoc J, 2016, 10(5/6):E136-E155.
- 3 Wyndaele J J J, Riedl C, Taneja R, et al. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Neurourol Urodyn, 2019, 38(2):535-544.
- 4 van Ophoven A, Vonde K, Koch W, et al. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 8:1-9.
- 5 Sahiner I F, Soylu H, Ates E, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid treatment on bladder inflammation in interstitial cystitis rat model[J]. Int Braz J Urol, 2018, 44(5):1014-1022.
- 6 Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, et al. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Neurourol Urodyn, 2018, 37(1):257-262.
- 7 Sun Y, Chen M, Lowentritt B H, et al. EGF and HB-EGF modulate inward potassium current in human bladder urothelial cells from normal and interstitial cystitis patients[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(1):C106-C114.
- 8 Chavda B, Ling J, Majernick T, et al. Antiproliferative factor(APF) binds specifically to sites within the cytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4) extracellular domain[J]. BMC Biochem, 2017, 18(1):13-13.
- 9 Chung S D, Huang C C, Lin H C, et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with asthma: A case-control study[J]. Neurourol Urodyn, 2018, 37(5):1773-1778.
- 10 Keller J J, Liu S P, Lin H C. A case-control study on the association between rheumatoid arthritis and bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Neurourol Urodyn, 2013, 32(7):980-985.
- 11 Crescenze I M, Tucky B, Li J, et al. Efficacy, Side Effects, and Monitoring of Oral Cyclosporine in Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome [J]. Urology, 2017, 107:49-54.
- 12 Kaneko G, Nishimoto K, Ito Y, et al. The combination therapy of prednisolone and tacrolimus for severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis[J]. Can Urol Assoc J, 2012, 6(2):E46-E49.
- 13 Erickson D R, Xie S X, Bhavanandan V P, et al. A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis [J]. J Urol, 2002, 167(6):2461-2469.
- 14 Abernethy M G, Rosenfeld A, White J R, et al. Urinary Microbiome and Cytokine Levels in Women With Interstitial Cystitis[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3):500-506.
- 15 Lv Y S, Yao Y S, Lin M E, et al. Interleukin-6 levels in female rats with protamine sulfate-induced chronic cystitis treated with hyaluronic acid. [J]. Int J Urol, 2013, 20(10):1017-1022.
- 16 荣禄,姚友生,林明恩,等.间质性膀胱炎中膀胱上皮共表达干细胞因子和白细胞介素-6 及其意义[J].中华实验外科杂志, 2013, 30(6):1161-1163.
- 17 Logadottir Y, Delbro D, Fall M, et al. Cytokine expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C[J]. J Urol, 2014, 192(5):1564-1568.
- 18 Daha L K, Lazar D, Simak R, et al. Is there a relation between urinary interleukin-6 levels and symptoms before and after intra-vesical glycosaminoglycan substitution therapy in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis? [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007, 18(12):1449-1452.
- 19 Sairanen J, Hotakainen K, Tammela T L, et al. Urinary epidermal growth factor and interleukin-6 levels in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis treated with cyclosporine or pentosan polysulfate sodium[J]. Urology, 2008, 71(4):630-633.
- 20 Majima T, Mori K, Kadekawa K, et al. The effect of herpes simplex virus vector-mediated gene therapy of protein phosphatase 1 α on bladder overactivity and nociception [J]. Neurourol Urodyn, 2019, 38(2):582-590.
- 21 Sahiner I F, Soylu H, Ates E, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid treatment on bladder inflammation in interstitial cystitis rat model[J]. Int Braz J Urol, 2018, 44(5):1014-1022.
- 22 Tseng-Rogenski S, Liebert M. Interleukin-8 is essential for normal urothelial cell survival[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(3):F816-F821.
- 23 Jiang Y H, Peng C H, Liu H T, et al. Increased pro-in-

- flammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76779.
- 24 Jang T Y, Kim Y H. Interleukin-33 and Mast Cells Bridge Innate and Adaptive Immunity; From the Allergologist's Perspective[J]. *Int Neurourol J*, 2015, 19(3): 142—150.
- 25 Martin Jensen M, Jia W, Schults A J, et al. IL-33 mast cell axis is central in LL-37 induced bladder inflammation and pain in a murine interstitial cystitis model[J]. *Cytokine*, 2018, 110:420—427.
- 26 Hosseini A, Ehrén I, Wiklund N P. Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis [J]. *J Urol*, 2004, 172(6 Pt 1): 2261—2265.
- 27 Gamper M, Moser R, Viereck V. Have we been led astray by the NGF biomarker data? [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(1):203—204.
- 28 Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, et al. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder [J]. *Int Urogynecol J*, 2018, 29(7):961—966.
- 29 Niimi A, Igawa Y, Aizawa N, et al. Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis. [J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(3):1113—1119.
- 30 Vera P L, Preston D M, Moldwin R M, et al. Elevated Urine Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Inflammatory Bladder Conditions: A Potential Biomarker for a Subgroup of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients. [J]. *Urology*, 2018, 116:55—62.
- 31 徐曦, 张嘉鹏, 王健, 等. NALP3 炎症小体在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征中的表达及作用[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(8):619—625.
- 32 Shahid M, Lee M Y, Yeon A, et al. Menthol, a unique urinary volatile compound, is associated with chronic inflammation in interstitial cystitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10859.
- 33 Oelke M, Khullar V, Wijkstra H. Review on ultrasound measurement of bladder or detrusor wall thickness in women: techniques, diagnostic utility, and use in clinical trials. [J]. *World J Urol*, 2013, 31(5):1093—1104.
- 34 Kaneko G, Nishimoto K, Ito Y, et al. The combination therapy of prednisolone and tacrolimus for severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis[J]. *Can Urol Assoc J*, 2012, 6(2):E46—E49.
- 35 Li S, Shi S, Li A, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Assessment of Primary Liver Cancer after HIFU Treatment [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(4):305—308.
- 36 Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, et al. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0143316.
- 37 Magnotta V A, Friedman L, FIRST BIRN. Measurement of Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise in the fBIRN Multicenter Imaging Study[J]. *J Digit Imaging*, 2006, 19(2):140—147.
- 38 Tyagi P, Janicki J, Moon C H, et al. Novel contrast mixture achieves contrast resolution of human bladder wall suitable for T1 mapping; applications in interstitial cystitis and beyond[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(3):401—409.
- 39 Kairys A E, Schmidt-Wilcke T, Puiu T, et al. Increased brain gray matter in the primary somatosensory cortex is associated with increased pain and mood disturbance in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. *J Urol*, 2015, 193(1):131—137.
- 40 Kilpatrick L A, Kutch J J, Tillisch K, et al. Alterations in resting state oscillations and connectivity in sensory and motor networks in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. *J Urol*, 2014, 192(3):947—955.
- 41 Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, et al. Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation. [J]. *PLoS One*, 2015, 10:e0143316.
- 42 Denson M A, Griebeling T L, Cohen M B, et al. Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2000, 164(6):1908—1911.

(收稿日期:2019-04-04)

(上接第 829 页)

- 30 Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer[J]. *Eur Urol*, 2007, 52(4):1106—1113.
- 31 Herr H W, Donat S M, Bajorin D F. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer[J]. *J Urol*, 2001, 165(3):811—814.
- 32 Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(1):60—64.
- 33 Luzzi L, Marulli G, Solli P, et al. Long-Term Results and Prognostic Factors of Pulmonary Metastasectomy in Patients with Metastatic Transitional Cell Carcinoma [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(7):567—571.

(收稿日期:2018-11-04)