

## 透明质酸钠在盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗膀胱癌中的应用\*

赵彬<sup>1</sup> 索栋梁<sup>2</sup> 胡杰<sup>1</sup> 吴永吉<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析透明质酸钠联合盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗膀胱癌患者的效果。方法:选取 2020 年 1 月—2021 年 3 月廊坊市人民医院膀胱癌患者 88 例,采用随机分组法,分为观察组(44 例)和对照组(44 例)。两组均行经尿道膀胱肿瘤电切术,术后对照组采用盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗,观察组在对照组基础上联合透明质酸钠膀胱灌注。治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周评估膀胱过度活动症状改善情况,同时以酶联免疫法检测尿白细胞介素-6(IL-6)、CXC 趋化因子配体-10(CXCL-10)及血清血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)水平,以视觉模拟评分法评估疼痛程度,统计治疗期间不良反应发生情况及复发率。结果:治疗 4 周、8 周观察组膀胱过度活动症状较对照组轻微( $P < 0.05$ );治疗 4 周、8 周两组尿 IL-6、CXCL-10 水平均降低,观察组低于对照组( $P < 0.05$ );治疗 4 周观察组疼痛程度较对照组轻微( $P < 0.05$ );观察组泌尿系统异常发生率低于对照组( $P < 0.05$ );治疗 4 周、8 周两组血清 VEGF、FGF 水平均低于治疗前,且治疗 8 周低于治疗 4 周( $P < 0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组复发率为 2.27%(1/44),对照组复发率为 4.55%(2/44),比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:透明质酸钠联合盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗膀胱癌患者,可降低不良反应发生率,缩短尿痛缓解时间,抑制炎症反应,缓解膀胱过度活动症状,安全可靠。

**[关键词]** 膀胱癌;膀胱灌注;盐酸吡柔比星;透明质酸钠;膀胱刺激;炎症递质

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.10.011

[中图分类号] R737.14 [文献标志码] A

## Application of sodium hyaluronate in intravesical instillation of pirarubicin hydrochloride in the treatment of bladder cancer

ZHAO Bin<sup>1</sup> SUO Dongliang<sup>2</sup> HU Jie<sup>1</sup> WU Yongji<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, 065000, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Handan Second Hospital)

Corresponding author: ZHAO Bin, E-mail: 3543391962@qq.com

**Abstract Objective:** To analyze the effect of sodium hyaluronate combined with pirarubicin hydrochloride intravesical instillation in patients with bladder cancer. **Methods:** A total of 88 patients with bladder cancer in Langfang People's Hospital from January 2020 to March 2021 were selected and they were randomly divided into observation group ( $n = 44$ ) and control group ( $n = 44$ ). Both groups underwent transurethral resection of bladder tumor. After the operation, the control group was treated with intravesical infusion of pirarubicin hydrochloride, and the observation group was treated with intravesical infusion of sodium hyaluronate on the basis of the control group. The improvement of symptoms of overactive bladder was evaluated before treatment, 4 weeks after treatment, and 8 weeks after treatment. At the same time, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect urinary interleukin-6 (IL-6), CXC chemokine ligand-10 (CXCL-10) and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) level. The degree of pain was assessed by visual analog scale, and the incidence of adverse reactions and recurrence rate during the treatment period were counted. **Results:** The symptoms of overactive bladder in the observation group were milder than those in the control group for 4 weeks and 8 weeks after treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of urinary IL-6 and CXCL-10 in the two groups decreased after 4 weeks and 8 weeks of treatment, and the observation group were lower than the control group ( $P < 0.05$ ). After 4 weeks of treatment, the pain degree in the observation group was milder than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of urinary system abnormalities in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum VEGF and FGF in the two groups were lower than those before treatment at 4 and 8 weeks of treatment, and the 8-week treatment was lower than the 4-week treatment ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the groups ( $P > 0.05$ ). The recurrence rate of the observa-

\*基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划(No:21422083039)

<sup>1</sup>廊坊市人民医院泌尿外科(河北廊坊,065000)

<sup>2</sup>邯郸市第二医院泌尿外科

通信作者:赵彬,E-mail:3543391962@qq.com

tion group was 2.27% (1/44) and the control group was 4.55% (2/44), and there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Sodium hyaluronate combined with pirarubicin hydrochloride intravesical instillation in the treatment of bladder cancer patients can reduce the incidence of adverse reactions, shorten the relief time of odynuria, inhibit inflammatory response, and relieve symptoms of overactive bladder, so it is safe and reliable.

**Key words** bladder cancer; bladder instillation; pirarubicin hydrochloride; sodium hyaluronate; bladder irritation; inflammatory mediators

膀胱癌是全球第 11 大癌症病种,在美国发病率为第 10 位,且近年来发病率仍表现为上升趋势<sup>[1]</sup>。膀胱癌行经尿道切除手术后复发率高,通过膀胱灌注化疗可有效预防复发,但由此造成的化学性膀胱炎逐渐引起临床重视。化学性膀胱炎主要表现为尿频、尿急、尿失禁等膀胱过度活动症状,且易出现尿痛、血尿,致患者生存质量低下。部分研究表明,透明质酸钠膀胱灌注可缓解膀胱过度活动症状,同时膀胱灌注化疗造成的膀胱刺激征还与炎症反应密切相关<sup>[2-4]</sup>。《2014 英国泌尿外科医师学会指南》<sup>[5]</sup>显示透明质酸钠膀胱灌注已成功应用于

治疗难治性间质性膀胱炎,且被提议用作预防治疗放疗化疗诱发的化学性膀胱炎。但目前临床关于此方面的相关数据较少。本研究选取廊坊市人民医院 88 例膀胱癌患者,分析透明质酸钠联合盐酸吡柔比星膀胱灌注的临床价值。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 3 月我院膀胱癌患者 88 例,采用随机分组法分为观察组(44 例)和对照组(44 例)。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组(44 例)	对照组(44 例)	$t/Z/\chi^2$	$\bar{X} \pm S$ $P$
性别/例(%)			0.210	0.647
男	31(70.45)	29(65.91)		
女	13(29.55)	15(34.09)		
年龄/岁	57.84±7.12	56.21±6.73	1.104	0.273
肿瘤分期/例(%)			0.481	0.488
T <sub>a</sub>	29(65.91)	32(72.73)		
T <sub>1</sub>	15(34.09)	12(27.27)		
肿瘤直径/cm	3.08±0.65	2.89±0.71	1.309	0.194
体重指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	22.76±3.14	22.35±3.43	0.545	0.560
肿瘤病灶/例(%)			0.202	0.653
单发	28(63.64)	30(68.18)		
多发	16(36.36)	14(31.82)		
分化程度/例(%)			0.189	0.910
高分化	20(45.45)	22(50.00)		
中分化	15(34.09)	14(31.82)		
低分化	9(20.45)	8(18.18)		

### 1.2 纳入及排除标准

**纳入标准:**符合非肌层浸润性膀胱癌诊断标准<sup>[6]</sup>;CT 检查显示肿瘤未浸润肌层,临床分期为 T<sub>a</sub>~T<sub>1</sub> 期;年龄 > 18 岁且 < 75 岁;均行经尿道膀胱肿瘤电切术,术后均进行盐酸吡柔比星膀胱灌注治疗;肝肾功能正常;知情本研究、签署同意书。

**排除标准:**脐尿管癌、前列腺癌或其他脏器肿瘤侵犯膀胱、前列腺增生、腺性膀胱炎;术中出现膀胱穿孔或术后出现血尿;复发性肿瘤;凝血功能、免疫功能异常;泌尿系统感染;合并未控制的高血压、

糖尿病;本研究药物禁忌;卡氏评分 < 70 分。

### 1.3 方法

两组均于经尿道膀胱肿瘤电切术后 6 h 内进行膀胱灌注治疗,灌注前 6 h 禁饮,排空尿液,会阴部常规消毒,严格遵循无菌原则留置导尿,灌注药物并夹闭尿管。对照组:膀胱灌注药物选择盐酸吡柔比星(国药准字 H10930105),剂量 30 mg/50 mL,拔除导尿管,灌注后每 5~8 min 变换 1 次体位,体位变换顺序为仰卧位、左侧卧位、俯卧位、右侧卧位,约 30 min 后自行排出。观察组:盐酸吡柔比星灌

注方法、剂量与对照组一致，盐酸吡柔比星灌注结束后不拔除导尿管，约 30 min 后由导尿管排空膀胱，即刻灌注透明质酸钠（国械注进 20193142039），剂量 40 mg/50 mL，拔除导尿管，约 60 min 后自行排出。两组均每周治疗 1 次，8 周后改为 1 次/月，共治疗 10 个月。

1.4 观察指标

①比较两组膀胱过度活动症状评分(overactive bladder symptom score, OABSS)，包括排尿次数、尿急、急迫性尿失禁，以 0~5 级评分法计分，总分 0~15 分，分值越高表明膀胱过度活动症状越严重，其中≤5 分为轻度，6~11 分为中度，≥12 分为重度。评估时间为治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周。②比较两组疼痛程度，以视觉模拟评分法进行评估，分值 0~10 分，其中 0~2 分为优，3~5 分为良，6~8 分为可，>8 分为差。评估时间为治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周。③炎症递质。采集清晨中段尿 6 mL，离心 5 min(转速 1200 r/min)，以酶联免疫法检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、CXC 趋化因子配体-10(CXC chemokineligand-10, CXCL-10)水平。检测时间为治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周。④参考美国国立癌症研究所常规毒性判定标准<sup>[7]</sup>统计两组不良反应发生情况。⑤细胞生长因子。抽取空腹静脉血 3 mL，离心 10 min(转速 3000 r/min)，提取上层清液低温保存，以酶联免疫法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)水平。检测时间为治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周。⑥比较治疗 10 个月复发率。复发标准<sup>[5]</sup>：膀胱镜检查发现可疑新病灶，病理性检查确诊为原发性膀胱癌。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据，符合正态分布的计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示，组内比较采用配对 *t* 检验，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，不同组间、时间的计量资料(IL-6、CXCL-10、VEGF、FGF 水平)比较采用重复测量方差分析；计数资料(不良反应、复发率)以例(%)表示，比较采用  $\chi^2$  检验，等级资料(膀胱过度活动症状、疼痛程度)采用秩和检验，检验标准  $\alpha=0.05$ 。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膀胱过度活动症状

治疗 4、8 周观察组膀胱过度活动症状较对照组轻微( $P<0.05$ )，见表 2。

2.2 疼痛程度

治疗 4 周观察组疼痛程度较对照组轻微( $P<0.05$ )，治疗 8 周两组疼痛程度比较差异无统计学

意义( $P>0.05$ )，见表 3。

2.3 炎症递质

治疗 4、8 周两组尿 IL-6、CXCL-10 水平均低于治疗前，且治疗 8 周低于治疗 4 周( $P<0.05$ )。治疗 4 周、8 周观察组尿 IL-6、CXCL-10 水平低于对照组( $P<0.05$ )，见表 4。

2.4 不良反应发生情况

观察组泌尿系统异常发生率低于对照组 [4.55%(2/44) vs. 20.45%(9/44),  $P<0.05$ ]，两组骨骼抑制、消化系统异常、心血管系统异常等不良反应发生率比较差异无统计学意义。见表 5。

2.5 细胞生长因子

治疗 4、8 周两组血清 VEGF、FGF 水平均低于治疗前，且治疗 8 周低于治疗 4 周( $P<0.05$ )。观察组血清 VEGF、FGF 水平与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )，见表 6。

2.6 复发率

治疗 10 个月，观察组复发 1 例(2.27%)，对照组复发 2 例(4.55%)，两组复发率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0, P=1.000$ )。

表 2 两组膀胱过度活动症状比较 例(%)

组别	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
观察组(44 例)			
轻度	3(6.82)	19(43.18)	32(72.73)
中度	20(45.45)	16(36.36)	12(27.27)
重度	21(47.73)	9(20.45)	0(0)
对照组(44 例)			
轻度	4(9.09)	8(18.18)	18(40.91)
中度	22(50.00)	22(50.00)	25(56.82)
重度	18(40.91)	14(31.82)	1(2.27)
Z	0.613	2.140	2.635
P	0.540	0.032	0.008

表 3 两组疼痛程度比较 例(%)

组别	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
观察组(44 例)			
优	8(18.18)	31(70.45)	41(93.18)
良	27(61.36)	13(29.55)	3(6.82)
可	9(20.45)	0(0)	0(0)
差	0(0)	0(0)	0(0)
对照组(44 例)			
优	11(25.00)	20(45.45)	38(86.36)
良	25(56.82)	23(52.27)	6(13.64)
可	8(18.18)	1(2.27)	0(0)
差	0(0)	0(0)	0(0)
Z	0.592	2.086	0.554
P	0.554	0.037	0.580

表 4 两组炎症递质比较

 $\bar{X} \pm S$ 

组别	IL-6/(pg · mL <sup>-1</sup> )			CXCL-10/(pg · mL <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
观察组(44 例)	28.45 ± 4.14	16.78 ± 3.29 <sup>1)3)</sup>	10.58 ± 2.15 <sup>1)2)3)</sup>	86.37 ± 9.48	59.44 ± 6.37 <sup>1)</sup>	45.38 ± 5.11 <sup>1)2)3)</sup>
对照组(44 例)	27.83 ± 4.46	19.56 ± 3.81 <sup>1)</sup>	13.62 ± 2.63 <sup>1)2)</sup>	84.16 ± 10.04	66.39 ± 6.84 <sup>1)</sup>	50.21 ± 6.03 <sup>1)2)</sup>
<i>F</i> <sub>组间/时间/交互</sub>	8.061/9.583/7.441			9.572/10.675/8.124		
<i>P</i> <sub>组间/时间/交互</sub>	0.001/<0.001/0.003			<0.001/<0.001/0.001		

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup>*P*<0.05;与同组治疗 4 周比较,<sup>2)</sup>*P*<0.05;与同期对照组比较,<sup>3)</sup>*P*<0.05。

表 5 两组不良反应发生情况比较

例(%)

指标	观察组(44 例)		对照组(44 例)		$\chi^2$	<i>P</i>
	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级		
泌尿系统异常					5.091	0.024
血尿	1(2.27)	0	3(6.82)	1(2.27)		
尿频	1(2.27)	0	4(9.09)	1(2.27)		
骨骼抑制	4(9.09)	0	6(13.64)	0	0.451	0.502
消化系统异常	5(11.36)	1(2.27)	4(9.09)	1(2.27)	0.104	0.747
心血管系统异常	2(4.55)	0	1(2.27)	0	<0.001	1.000

表 6 两组细胞生长因子比较

 $\bar{X} \pm S$ 

组别	VEGF/(μg · L <sup>-1</sup> )			FGF/(pg · L <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
观察组(44 例)	335.18 ± 41.06	176.34 ± 26.78 <sup>1)</sup>	89.65 ± 10.37 <sup>1)2)</sup>	18.52 ± 3.11	13.62 ± 2.87 <sup>1)</sup>	9.19 ± 2.05 <sup>1)2)</sup>
对照组(44 例)	329.61 ± 44.12	180.24 ± 29.15 <sup>1)</sup>	93.44 ± 14.12 <sup>1)2)</sup>	18.31 ± 3.29	13.75 ± 2.94 <sup>1)</sup>	9.54 ± 2.18 <sup>1)2)</sup>
<i>F</i> <sub>组间/时间/交互</sub>	1.873/5.764/1.249			2.037/6.158/1.386		
<i>P</i> <sub>组间/时间/交互</sub>	0.149/0.011/0.164			0.132/0.009/0.161		

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup>*P*<0.05;与同组治疗 4 周比较,<sup>2)</sup>*P*<0.05。

### 3 讨论

经尿道膀胱肿瘤电切术是治疗非肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方式,其优势在于创伤小、术后恢复快、可二次手术,临床应用广泛<sup>[8]</sup>。但膀胱癌病灶难以完全清除,部分患者存在难以发现的原位癌、不典型增生上皮细胞,导致术后存在较高复发风险,有数据显示术后 3 年膀胱癌复发率可达 27.6%<sup>[9]</sup>。膀胱灌注化疗是预防膀胱癌术后复发的重要方案,相关研究证实,术后膀胱灌注吡柔比星在降低复发率方面有良好效果<sup>[10]</sup>。吡柔比星是高效细胞毒性药物,通过膀胱灌注方式可直接接触肿瘤病灶,通过嵌入细胞 DNA 结构抑制肿瘤细胞转录、复制、转移,具有清除残留病灶、预防肿瘤细胞浸润作用<sup>[11-12]</sup>。但膀胱灌注化疗会对膀胱造成明显刺激,诱发化学性膀胱炎,表现为尿急、尿频、尿失禁、血尿等不良反应。因此,探究更安全、有效的治疗方案具有重要意义。

透明质酸钠广泛存在于人体结缔组织,具有扩散水电解质、调节蛋白质、润滑关节、加快创口愈合等作用,目前广泛应用于骨科手术<sup>[13]</sup>、眼科手术<sup>[14]</sup>、妇科手术<sup>[15]</sup>、医疗美容<sup>[16]</sup>等多个领域。本研究在盐酸吡柔比星膀胱灌注基础上联合透明质

酸钠,结果发现,治疗期间观察组膀胱过度活动症状及泌尿系统异常发生率明显降低,疼痛缓解时间明显缩短,且与对照组比较改善幅度更大,证实透明质酸钠可改善吡柔比星膀胱灌注造成的膀胱刺激征。这与透明质酸钠可修复膀胱上皮细胞的葡萄糖氨基聚糖层有关<sup>[17]</sup>。葡萄糖氨基聚糖层是膀胱黏膜保护膜,位于膀胱壁内表层,可使膀胱免受结晶体、有毒分子、微生物等造成的损害,具有屏障保护功能;膀胱癌切除手术在切除病灶的同时造成葡萄糖氨基聚糖层缺损,使膀胱难以完全抵抗术后化疗药物造成的膀胱刺激,促使产生尿痛、尿急、血尿等一系列不良反应;透明质酸钠可修复葡萄糖氨基聚糖层,隔绝化疗药物中有毒物质造成的刺激,起到保护膀胱黏膜作用,从而减少不良反应<sup>[18]</sup>。

趋化因子在肿瘤发生、进展、转移过程中扮演重要角色,既能通过激活免疫活性因子抑制肿瘤生长,又能通过分泌蛋白水解酶诱导血管生成、促使肿瘤转移,CXCL-10 是趋化因子家族重要成员,有研究显示,CXCL-10 水平随肿瘤分期增加而明显提高<sup>[19-21]</sup>。IL-6 具有多种调节作用,参与机体炎症反应及抗感染防御机制,与肿瘤转移密切相关<sup>[22-23]</sup>。CXCL-10、IL-6 均作为炎症递质在膀胱癌

患者机体中呈高水平表达,本研究发现治疗期间观察组尿 CXCL-10、IL-6 水平持续下降,且明显较对照组低,提示透明质酸钠联合吡柔比星膀胱灌注有助于抑制膀胱癌患者炎症反应。分析原因在于,一方面,透明质酸钠可阻止免疫复合物在多核巨细胞周围黏附,抑制白细胞聚集,缓解炎症反应,促使炎症递质因子水平有所降低<sup>[24-25]</sup>;另一方面,透明质酸钠修复葡萄糖氨基聚糖层,增强膀胱屏障保护功能,有助于减轻炎症级联反应造成的损伤<sup>[26]</sup>。本研究还发现,治疗 10 个月两组复发率均较低,且治疗期间 VEGF、FGF 水平持续下降,但两组比较差异无统计学意义。FGF、VEGF 可促进肿瘤血管生长,为肿瘤血管生成提供充足血供,提高肿瘤复发、转移风险,二者在膀胱癌患者体内呈高水平表达,其水平变化对评估膀胱癌复发风险具有一定价值<sup>[27]</sup>。上述研究结果提示吡柔比星膀胱灌注可通过抑制 FGF、VEGF 水平起到预防膀胱癌复发作用。另外,两组复发率比较无明显差异,说明透明质酸钠在预防膀胱癌术后复发方面无明显收益,但本研究未进行远期随访,且所选病例数量偏少,存在一定偏倚性,有待临床多中心选取病例分析透明质酸钠对膀胱癌术后远期复发率的影响。

综上所述,透明质酸钠可修复手术造成的葡萄糖氨基聚糖层缺损,联合吡柔比星膀胱灌注治疗膀胱癌患者可减少化疗造成的不良反应,降低炎症递质水平,缓解膀胱疼痛症状,具有较高临床应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Matsuda T, Okuyama A. Incidence rate for bladder cancer in Japanese in Japan and in the United States from the Cancer Incidence in Five Continents[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(3): 284-285.
- [2] 秦美英,高宏亮,夏志军. 索利那新联合透明质酸钠膀胱灌注对重度女性膀胱过度活动症的治疗效果[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(2): 108-111.
- [3] Ou YL, Liu CY, Cha TL, et al. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(28): e11500.
- [4] 潘良明,沈菲菲,马晓英,等. 透明质酸钠联合利多卡因行膀胱灌注治疗女性膀胱过度活动症的效果分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(6): 1051-1054.
- [5] British Association of Urological Surgeons. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical-and radiation-induced cystitis [J]. *J Clin Urol*, 2014, 7(1): 25-35.
- [6] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会,中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会,等. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版)[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(7): 516-542.
- [7] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [8] Koo CH, Chung SH, Kim BG, et al. Comparison between the effects of deep and moderate neuromuscular blockade during transurethral resection of bladder tumor on endoscopic surgical condition and recovery profile: a prospective, randomized, and controlled trial [J]. *World J Urol*, 2019, 37(2): 359-365.
- [9] Chen HR, Kao CC, Tsao CW, et al. Comparison of Different Treatment Schedules of Mitomycin C Intravesical Instillation in High-Risk Superficial Bladder Cancer Patients[J]. *Aktuelle Urol*, 2019, 50(3): 292-297.
- [10] 郑亮,张志刚,倪锋,等. 等离子电切术联合吡柔比星膀胱灌注化疗浅表性膀胱癌的疗效及预后分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(3): 246-249.
- [11] Tanimoto R, Saika T, Ebara S, et al. Prospective randomized controlled trial of postoperative early intravesical chemotherapy with pirarubicin (THP) for solitary non-muscle invasive bladder cancer comparing single and two-time instillation [J]. *World J Urol*, 2018, 36(6): 889-895.
- [12] Miyamoto K, Ito A, Wakabayashi M, et al. A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(1): 94-97.
- [13] 王晓亚,任猛,王浩,等. 关节镜手术联合透明质酸钠在老年膝骨关节炎治疗的效果及炎性因子的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(8): 1235-1237.
- [14] 白雪,罗鑫,罗艳,等. 前房残留透明质酸钠对青光眼白内障联合手术的影响[J]. *贵州医药*, 2020, 44(5): 722-723.
- [15] 曹香芸,任乐乐,李倩. 稽留流产术后应用透明质酸钠与戊酸雌二醇对宫腔粘连及子宫恢复效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(11): 1441-1444.
- [16] 姚恒,刘剑毅. 助推器注射透明质酸钠复合溶液治疗颈横纹的效果[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2021, 27(5): 387-390.
- [17] 康曦,张婷,王俊,等. 膀胱内灌注无菌透明质酸钠溶液治疗膀胱过度活动症的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(31): 107-110.
- [18] Aboyan IA, Aboyan VE, Pavlov SV, et al. [A comparative analysis of intravesical sodium hyaluronate monotherapy and its combination with oral chondroitin sulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis] [J]. *Urologia*, 2019, 45(1): 35-39.

有研究显示,对于膀胱压力有效的调节,可能会降低肿瘤细胞渗入周围组织或循环系统发生的概率<sup>[9]</sup>。同时,由于膀胱穿孔的过程势必增加肿瘤细胞进入腹腔或盆腔间隙的可能,对于膀胱压力良好的调节在降低膀胱穿孔发生率的同时,亦减少了肿瘤细胞扩散的机会。魏鑫等<sup>[10]</sup>在体外实验中证实压力加载将会对膀胱平滑肌细胞造成损伤,进一步强调了术中膀胱压力控制的重要性。本研究中未能对术中膀胱压力进行监测,未能取得膀胱内压力的数据,为本次研究的缺陷。我们将在以后的研究中加以借鉴学习,争取获得膀胱压力数据。由于本研究时间尚短,我们暂未能将远期肿瘤复发率、远处转移发生率、患者无瘤生存时间等数据进行归纳分析,今后将继续延展本研究,获得更多相关数据并加以完善。

综上所述,负压吸引状态下 TURBT 可以显著提高手术安全性,可操作性强,学习曲线短,不需要特殊高值耗材,适合在各级医院的临床工作中进行推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(5): 843-849.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] 李辉章, 郑荣寿, 杜灵彬, 等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(3): 293-298.
- [4] Tan WS, Rodney S, Lamb B, et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: A comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 47: 22-31.
- [5] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies [J]. *Eur Urol*, 2002, 41(5): 523-531.
- [6] 吴开杰, 张兴, 贺大林. 膀胱肿瘤二次电切最适指征和操作规范的再探讨[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(7): 570-574.
- [7] 王寅, 鲍玉海, 张洪泽, 等. 非肌层浸润膀胱尿路上皮癌选择再次经尿道电切术的评价[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(5): 350-353.
- [8] 蒋书算, 曹健, 韩惟青, 等. 非肌层浸润性膀胱癌首次电切术后肿瘤残余及二次电切术后复发相关因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(4): 264-269.
- [9] Haga N, Tsubouchi K, Maruta H, et al. Increase in Circulating Tumor Cells in Invasive Bladder Cancer After Transurethral Resection of Bladder Tumor[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8): 4299-4307.
- [10] 魏鑫, 周亮, 王坤杰, 等. 压力对膀胱平滑肌细胞损伤的研究[J]. *华西医学*, 2015, 30(6): 1079-1082.
- (收稿日期: 2022-06-15)
- 
- (上接第 782 页)
- [19] 张晓俊, 贾苗苗, 卫丽圆, 等. 趋化因子 CXCL10 诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化促进免疫治疗对 HER2 阳性乳腺癌的效果[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(24): 2950-2954.
- [20] 孙联康, 都大伟, 钱伟岷, 等. 趋化因子 CXCL11 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进胰腺癌的侵袭转移及上皮间质转换[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(4): 501-505.
- [21] Au KK, Peterson N, Truesdell P, et al. CXCL10 alters the tumour immune microenvironment and disease progression in a syngeneic murine model of high-grade serous ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3): 436-445.
- [22] 李馥延, 霍达, 栾诗佳, 等. IL-6/JAK2/STAT3 信号通路在肿瘤中的作用[J]. *生命的化学*, 2021, 41(3): 535-540.
- [23] Itoh H, Kadomatsu T, Tanoue H, et al. TET2-dependent IL-6 induction mediated by the tumor microenvironment promotes tumor metastasis in osteosarcoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(22): 2903-2920.
- [24] Park MH, Jung JC, Hill S, et al. FlexPro MD<sup>®</sup>, a Combination of Krill Oil, Astaxanthin and Hyaluronic Acid, Reduces Pain Behavior and Inhibits Inflammatory Response in Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 956.
- [25] Chiu CT, Kuo SN, Hung SW, et al. Combined Treatment with Hyaluronic Acid and Mesalamine Protects Rats from Inflammatory Bowel Disease Induced by Intracolonic Administration of Trinitrobenzenesulfonic Acid [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 904.
- [26] 刘承浩, 杨进益. 膀胱水扩张术联合透明质酸钠灌注对间质性膀胱炎患者膀胱容量及尿频/尿急症状评分的影响[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(2): 245-247.
- [27] 王亚辉, 杜昌国, 燕群峰. 血管生成生长因子变化与前列腺癌患者膀胱损伤相关研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(6): 445-449.
- (收稿日期: 2022-05-05)