

经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注与单纯电切治疗腺性膀胱炎的 meta 分析

王厚清¹ 刘修恒¹ 肖腾飞¹

〔摘要〕 目的:评价经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注与单纯电切治疗腺性膀胱炎的疗效和安全性。方法:依据循证医学原则,用 Cochrane 系统评价方法,检索 2005 年—2011 年期间中国知识资源总库,中国生物医学文献数据库,万方,重庆维普数据库等,纳入经尿道电切联合经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注膀胱灌注与单纯电切治疗腺性膀胱炎的疗效和安全性的随机对照实验(RCT),采用 RevMan 5.1 软件行 meta 分析。结果:纳入 10 个 RCTS,共 809 例患者。根据 Cochrane 系统评价体系,结果质量均达 B 级。meta 分析结果:经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注组患者随访 1 年腺性膀胱炎复发率比单纯电切治疗组低($OR=0.43, 95\%CI 0.30\sim0.60, P<0.05$)。灌注吡柔比星后出现膀胱刺激征和血尿与单纯电切组存在明显差异($OR=1.07, 95\%CI 1.03\sim2.82, P<0.05$),($OR=1.35, 95\%CI 0.64\sim2.82, P<0.05$)。结论:经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注能有效的防止腺性膀胱炎的复发,但其诱发的膀胱刺激征和血尿的发生率明显高于单纯电切。

〔关键词〕 腺性膀胱炎;吡柔比星;经尿道腺性膀胱炎电切术;meta 分析

〔中图分类号〕 R741 **〔文献标志码〕** A **〔文章编号〕** 1009-5918(2012)06-0407-05

Transurethral electric resection combined with bladder irrigation of Pirarubicin and only transurethral electric resection for cystitis glandularis: a meta analysis

WANG Houqing LIU Xiuheng XIAO Tengfei

(Department of Urology, Renmin Hospital of WuHan University, Wuhan 430060, China)

Corresponding author: LIU Xiuheng, E-mail: drliuxh@hotmail.com

Abstract Objective: To evaluate the disparity of the efficiency and safety between transurethral electric resection combined with bladder irrigation of Pirarubicin and only transurethral electric resection for cystitis glandularis. **Method:** Based on the principles of evidence-based medicine, with the Cochrane systematic review methods, we searched PUBMED, CNKI, CBM, Wanfang-data, Chongqing-VIP database and so on in the period of 2005 to 2011, and collected the RCTS of efficiency and safety of transurethral electric resection combined with bladder irrigation of Pirarubicin and only transurethral electric resection for cystitis glandularis. The studies were retrieved for a meta analysis using RevMan 5.1 software. **Result:** 10 RCTS, including 809 patients, were collected to meet the requirements of the RCT study. According to the randomization, allocation concealment, blinding, losing, the level of baseline, the line quality of comparison and description and the assessment of the included studies and so on, the results of the quality of all was up to Grade-B. The meta analysis showed that: the followed up 1 years recurrence rate of cystitis glandularis of transurethral electric resection combined with bladder irrigation of Pirarubicin was lower than that of only transurethral electric resection, ($OR=0.43, 95\%CI 0.30\sim0.60, P<0.05$). The difference of incidence of bladder irritation and hematuria after transurethral electric resection combined with bladder irrigation of Pirarubicin and only after transurethral electric resection was statistically significant ($OR=1.07, 95\%CI 1.03\sim2.82, P<0.05$), ($OR=1.35, 95\%CI 0.64\sim2.82, P<0.05$). **Conclusion:** Transurethral electric resection combined with bladder irrigation of Pirarubicin was recommended to prevent the recurrence of cystitis glandularis, but it can't lower the incidence of the bladder irritation and hematuria.

Key words cystitis glandularis; pirarubicin; transurethral electric resection of cystitis glandularis; meta analysis

腺性膀胱炎由于泌尿系统感染、梗阻、结石等慢性膀胱刺激因素引起膀胱黏膜腺上皮化生所引起的病变^[1]。正常人的膀胱粘膜由移行上皮构成,

但在各种理化因素炎症、梗阻慢性刺激下,局部粘膜组织演变成腺上皮,从而导致腺性膀胱炎^[2]。腺性膀胱炎在中青年女性人群中好发,常被误诊为尿道综合症。据最新研究表明,腺性膀胱炎是一种癌前期病变,若不及时处理,约 6% 的患者日后演变为膀胱癌^[3-4]。

¹ 武汉大学人民医院泌尿外科(武汉,430060)

通信作者:刘修恒, E-mail: drliuxh@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 纳入标准

纳入 2005—2011 年间的随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT) 文献, 要求时间和地点明确, 数据详细, 涉及经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注化疗与单纯经尿道腺性膀胱炎电切术的比较且为术后唯一治疗。

1.2 检索策略

关键词: Cystitis glandularis, pirarubicin (THP), Transurethral electric resection of cystitis glandular (TURCG), 腺性膀胱炎, 吡柔比星, 经尿道腺性膀胱炎电切术。检索时间: 2005 年—2011 年; 数据库: 中国知识资源总库, 中国生物医学文献数据库, 万方, 重庆维普数据库等。

1.3 文献筛选和质量评价方法

根据 Cochrane 系统评价体系关于评价文献质量的随机方法、盲法、分配隐藏、失访、基线情况和等级的描述对纳入文献进行质量评价, 分为 3 个等级: A 级 (低度偏倚) 即所有的评价指标均正确, B 级 (中度偏倚) 即上述评价标准中有一项或多于一项的指标未描述, C 级 (高度偏倚) 即上述评价标准中有一项或多于一项的指标使用错误或未使用。

1.4 资料提取和结果分析

采用 RevMan 5.1 软件, 对数据进行定量综合, 首先进行异质性检验, 试验间异质性采用卡方检验 (检验水准为 $\alpha=0.05$), 当结果不存在异质性时, 采用固定效应模型分析 ($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)。

存在异质性时, 可采用随机效应模型分析 ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)。本文章分析对象均为计数资料, 选取比值比 (OR) 及其 (95% CI) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及质量评价

检索到 46 篇原始文献, 共纳入 10 个 RCTS^[5-14], 共 368 例患者, 经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注组 417 例, 单纯经尿道腺性膀胱炎电切术组 392 例。分别测量术后随访 18 个月腺性膀胱炎复发情况和膀胱刺激征、血尿的情况。纳入的 10 个 RCTS 均未采用分配隐藏和盲法处理且均无失访, 患者依从性好, 试验组和对照组的基线相似性均较好, 见表 1。

2.2 腺性膀胱炎术后随访 1 年复发率的比较

共有 10 项研究^[5-14]描述了术后随访 1 年腺性膀胱炎复发率的情况, 异质性检验 ($P=0.79$), 无统计学异质性, 采用固定效应模型。结果: 经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注组与单纯经尿道腺性膀胱炎电切术组比较为 (OR=0.43, 95% CI 0.30~0.60, $P < 0.05$), 表明经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗, 术后 1 年复发率低于单纯经尿道腺性膀胱炎电切术, 见图 1。

2.3 治疗后出现膀胱刺激征的比较

共有 9 项研究^[5-9, 11-14]描述了术后出现膀胱刺激征的情况, 异质性检验 ($P=0.70$), 采用固定效应模型。结果显示: 经尿道腺性膀胱炎电切术联合

表 1 纳入研究的特征

RCTS	手术方式	患者数	复发患者数	膀胱刺激征	血尿
刘之浩 2007[5]	TURCG+THP	44	6	3	2
	TURCG	40	13	0	0
张辉 2009[6]	TURCG+THP	30	2	0	0
	TURCG	30	10	0	0
徐燕舞 2011[7]	TURCG+THP	34	6	5	2
	TURCG	34	15	3	0
赵晓飞 2006[8]	TURCG+THP	33	4	8	5
	TURCG	36	16	4	1
齐飞波 2009[9]	TURCG+THP	44	7	4	3
	TURCG	43	14	0	0
张刚 2009[10]	TURCG+THP	51	7	12	0
	TURCG	47	6	11	1
王明亮 2010[11]	TURCG+THP	49	11	3	1
	TURCG	45	14	1	1
李鹏 2011[12]	TURCG+THP	36	4	2	0
	TURCG	36	7	3	1
王帅 2010[13]	TURCG+THP	47	10	4	1
	TURCG	45	16	2	2
咎天明 2009[14]	TURCG+THP	49	6	5	0
	TURCG	36	5	3	3

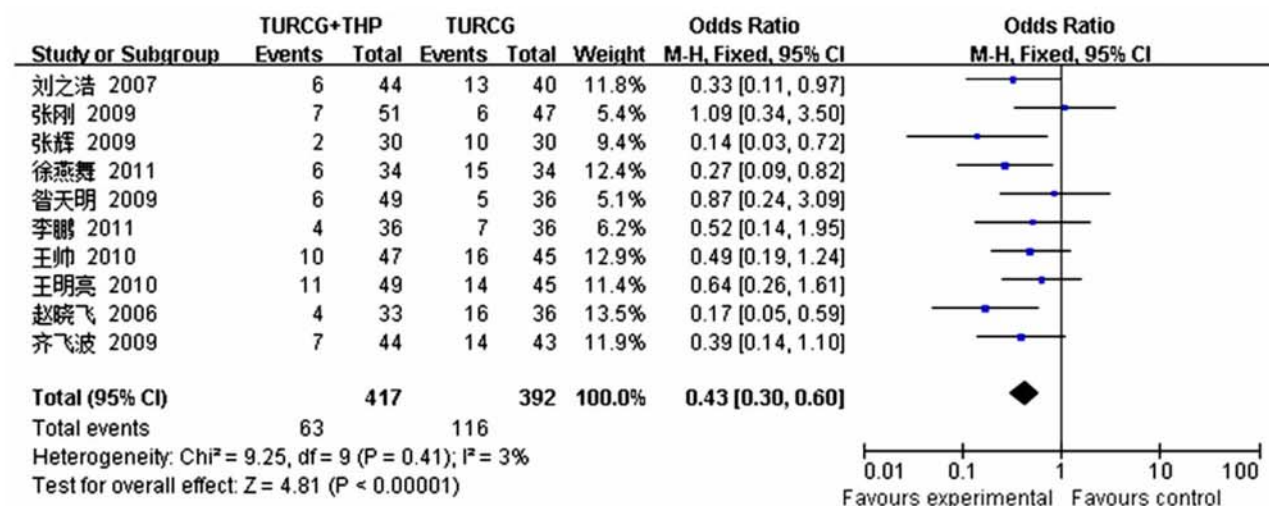


图1 经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗术后1年复发率的比较

吡柔比星灌注组与单纯经尿道腺性膀胱炎电切术组比较为($OR = 1.07, 95\%CI 1.03 \sim 2.82, P < 0.05$),表明经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗,术后出现膀胱刺激征的概率远高于单纯经尿道腺性膀胱炎电切术,见图2。

2.4 治疗后出现血尿的比较

共有9项研究^[5-9,11-14]描述了术后出现血尿的情况,异质性检验($P = 1.00$),采用固定效应模型。结果显示:经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注组与单纯经尿道腺性膀胱炎电切术组比较为($OR = 1.35, 95\%CI 0.64 \sim 2.82, P < 0.05$),表明经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗,术后出现血尿的概率远高于单纯经尿道腺性膀胱炎电切术,见图3。

3 讨论

腺性膀胱炎为良性疾病,但它有恶变的趋势。以往有腺性膀胱炎和膀胱癌同时存在的报道,也有

腺性膀胱炎发展为膀胱腺癌、黏液腺癌的报告。当腺性膀胱炎出现腺瘤样增生时,应高度怀疑恶变。腺性膀胱炎好发于年轻的女性患者。腺性膀胱炎是膀胱粘膜移行上皮由于各种原因转化为腺上皮的转化性病变。其临床表现无特征性。腺性膀胱炎临床表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难、肉眼或镜下血尿,如并发肾积水,可出现腰酸、腰胀等不适症状,确诊主要依据膀胱镜检加活检。腺性膀胱炎仅仅是一个病理诊断,腺性膀胱炎的发生与发展是一个渐变的过程:移行上皮单纯增生—Brunn芽—Brunn巢—囊性膀胱炎—腺性膀胱炎。Brunn巢是移行上皮受到各种慢性刺激时,向粘膜下呈花蕾状生长进而被周围的结缔组织包绕分割,与移行上皮分离而形成的巢状结构。Brunn巢由分化好的移行上皮组成,上皮细胞与周围的基膜垂直排列。Brunn巢中心囊性变,管腔面被覆移行上皮,称为囊性膀胱炎。腔内上皮可进一步转化为与肠粘膜

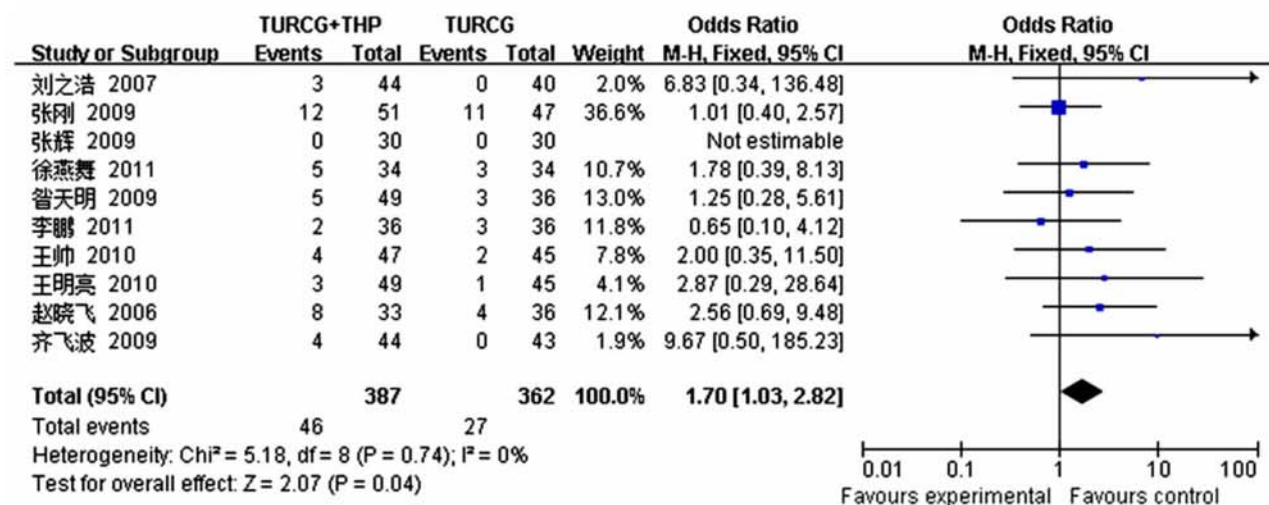


图2 经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗,术后出现膀胱刺激征的比较

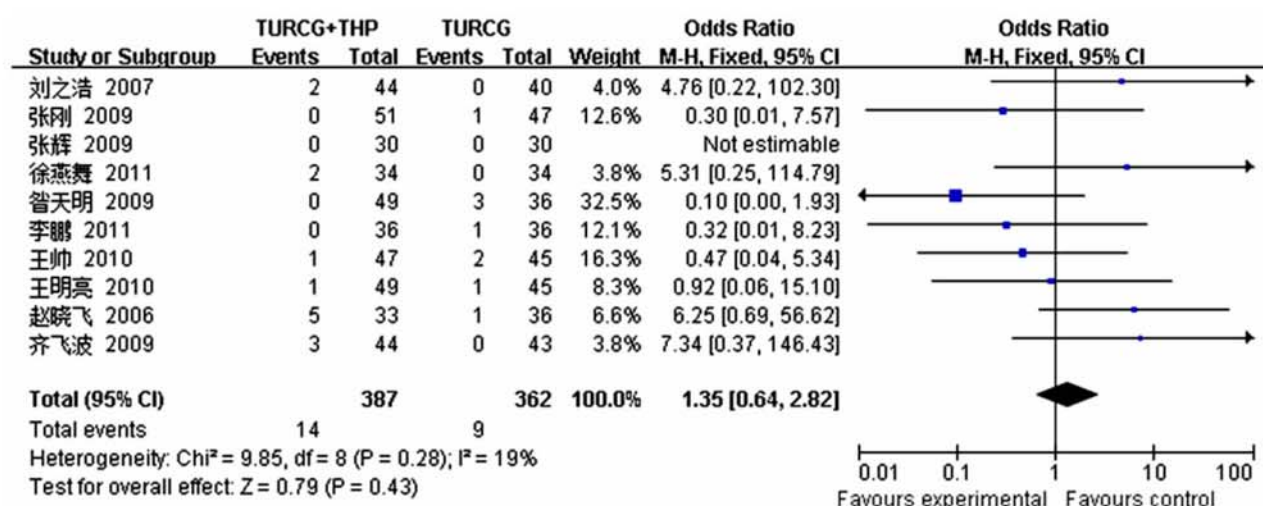


图 3 经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗,术后出现血尿的比较

相似的粘液柱状上皮称腺性膀胱炎。大多数病例可见 Brunner 巢,囊性化及腺性组织转化同时存在。腺性囊性膀胱炎实质上是同一病变的不同发展阶段,可统称为腺性膀胱炎和囊腺性膀胱炎。多数腺性膀胱炎是一种继发性病理改变,其后面可能隐藏着许多其他病因,不为人们注意。对这类患者常采用经尿道腺性膀胱炎切除(TUR-CG)和术后辅助化疗,但术后 1~3 年内有 45%~65% 的患者复发,严重影响病人生存质量^[15]。目前降低术后复发率的有效措施是膀胱灌注化疗药物,但临床上没有较统一的治疗依据。吡柔比星(THP)即四氢吡喃阿霉素,是半合成的蒽环类化疗药物,其作用机制是能够快速进入细胞核,抑制 DNA 聚合酶 α 和 β ,阻止核酸合成,使腺囊细胞增殖周期终止于 G2 期,不能进一步分裂、增殖,导致细胞死亡^[16]。临床研究初步证实,THP 在膀胱癌灌注化疗中具有一定优越性,本文纳入的 10 个 RCTS^[5-14] 中经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注组与单纯经尿道腺性膀胱炎电切术组比较为($OR=0.43, 95\%CI 0.30\sim0.60, P<0.05$),表明经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗,术后 1 年复发率低于单纯经尿道腺性膀胱炎电切术。陈志强等^[15]研究了腺性膀胱炎对 THP、HCPT 等多种化疗药物的敏感性,发现 THP 对腺囊细胞生长的抑制作用最强。Bryan 等^[16]研究发现,THP 灌注保留时间以 15~30 min 为佳,低于 10 min 不能在腺囊组织内达到满意的药物浓度,达到 60 min 则可能出现严重的膀胱刺激症状。

经尿道腺性膀胱炎电切术后应用化疗药物能有效控制腺性膀胱炎复发,各类化疗药物多数因疗效不佳或不良反应大导致患者治疗中断。以尿频、尿急、尿痛为表现的膀胱刺激征是各类药物最常见的不良反应,本文纳入的 4 个 RCTS^[5,7-9] 中术后膀

胱灌注 THP 出现膀胱刺激征和血尿与不进行药物灌注相比($OR=1.07, 95\%CI 1.03\sim2.82, P<0.05$),($OR=1.35, 95\%CI 0.64\sim2.82, P<0.05$),说明膀胱灌注 THP 出现膀胱刺激征和血尿的情况远高于单纯电切组,这要求我们在以后的临床工作中要注意药物的不良反应,最大程度地减轻患者的痛苦。

虽然本文所纳入的文献质量评分均为 B 级,但分析后发现文献的实际质量较高,研究中患者的依从性、试验组与对照组基线的相似性均较好且所有研究均没有失访。从方法学上看文献搜集较全面,纳入文献质量较高,结果可信度较高,可以为膀胱肿瘤术后应用化疗药物提供一定参考,但纳入文献较少,研究质量需进一步提高。

综上所述,经尿道腺性膀胱炎电切术联合吡柔比星灌注治疗,术后 1 年复发率低于单纯经尿道腺性膀胱炎电切术,膀胱灌注 THP 出现膀胱刺激征和血尿的情况远高于单纯电切组。由此,我们推荐腺性膀胱炎电切术后灌注 THP,同时采取措施避免不良反应,减轻患者的痛苦。并定期复查膀胱镜,了解有无腺性膀胱炎的复发及有无恶变。

参考文献

- [1] JOST S P, DIXON J S, GOSLING J A. Ultrastructural observations on cystitis cystica in human bladder urothelium[J]. Br J Urol, 1993, 71: 28-33.
- [2] 那彦群, 郭振华. 实用泌尿外科学[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 310-313.
- [3] RICHARD T, BRYAN D, MICHAEL A, et al. Have We Abandoned the Superficial in Cystitis glandularis[J]. Eur Urol, 2008, 56: 375-379.
- [4] LIU X, CHEN Z, YE Z. Etiological study on cystitis glandularis caused by bacterial infection[J]. J Hua-zhong University of Science and Technology, 2007.

(下转第 413 页)

据神志情况,是否存在呼吸衰竭,生命体征及血气分析等综合因素,决定是否行无创或有创机械通气治疗。原则是“宁宽勿严”,防止患者出现严重的低氧血症。⑥防治感染。本研究中,共有20例患者出现白细胞总数的升高,最高达 $40.11 \times 10^9/L$,考虑与患者中毒后出现应激中毒反应有关,但不排除存在继发感染的可能,故应加强预防感染的治疗,特别是进行有创机械通气或有创操作的患者。⑦防治多脏器功能衰竭。本研究中多数病例均存在不同程度脏器功能的损害,故在治疗过程中,应密切监测各脏器功能的情况,加强脏器功能的药物支持治疗或行血液透析滤过。经过上述个体化综合治疗后,本研究中的治愈率达91.3%(21/23),疗效显著。

总之,对于杀虫双口服中毒,特别是重症中毒患者,应给予高度重视,密切观察病情变化,及时处

理呼吸心跳骤停和多脏器功能衰竭,病情多能好转,至之痊愈。

参考文献

- [1] 陈天浩,崔庆玉.血液净化抢救特重症杀虫双中毒1例附文献复习[J].中国急救医学,2007,27(9):863—866.
- [2] 何仁辉,杜杰,杨宝仙,等.二巯基丙磺酸钠治疗重型杀虫双中毒[J].温州医学院学报,2004,34(2):133—134.
- [3] 万伟国,徐麦玲,邹和建,等.大鼠杀虫双染毒后全血胆碱酯酶活力的变化[J].中华劳动卫生职业病杂志,2002,20(6):416—420.
- [4] 韦华章,傅帆.杀虫双中毒致呼吸停止21例抢救体会[J].基层医学论坛,2008,12(32):961—962.
- [5] 陈灏珠.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2005,5(12):804—804.

(收稿日期:2011-12-01)

(上接第410页)

27:678—680.

- [5] 刘之浩,刘修恒,祝恒程,等.吡柔比星膀胱内灌注预防腺性膀胱炎电切术后复发[J].临床外科杂志,2007,15(9):624—626.
- [6] 张辉.吡柔比星膀胱内灌注预防腺性膀胱炎电切术后复发临床观察[J].J QiQihar Medical College,2009,30(24):3068—3070.
- [7] 赵晓风,孙晓飞,王军,等.经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注与单纯经尿道电切治疗腺性膀胱炎的临床随机对照试验[J].中国肿瘤临床与康复,2006,13(4):312—314.
- [8] 徐燕舞,吕文辉.经尿道电切术联合吡柔比星膀胱灌注治疗腺性膀胱炎的疗效观察及护理体会[J].临床医药,2011,20(3):71—73.
- [9] 齐飞波,王乾,马乐,等.膀胱电切术后膀胱灌注吡柔比星预防腺性膀胱炎复发的疗效分析[J].国际泌尿系统杂志,2009,29(2):155—158.
- [10] 张刚,沈丽琴,史央,等.经尿道电切联合化疗治疗腺性膀胱炎的临床研究[J].中华男科学杂志,National

Journal of Andrology,2009(8):684—686.

- [11] 王明亮,须霆,杨尔析,等.多种化疗药物对腺性膀胱炎的临床初步研究[J].临床泌尿外科杂志,J Clin Urol,2010(9):437—439.
- [12] 李鹏,孙颖浩,高建平,等.不同类型化疗药物对腺性膀胱炎治疗作用的研究[J].中华男科学杂志,National Journal of Andrology,2011(5):892—896.
- [13] 王帅,张晓光,畅继武,等.吡柔比星对腺性膀胱炎治疗作用的实验研究[J].中华泌尿外科杂志,Chinese Journal of Urology,2010(10):46—48.
- [14] 咎天明,张健,刘玉侠.腺性膀胱炎化学治疗研究[J].中国实验诊断学,Chinese Journal of Laboratory Diagnosis,2009(5):172—176.
- [15] 陈志强,马胜利,吴天鹏,等.腺性膀胱炎专题讨论[J].Journal of Clinical Urology,2003,18(1):60—64.
- [16] BRYAN R T, NICHOLLS J H, HARRISON R F. The role of beta-catenin signaling in the malignant potential of cystitis glandularis[J].J UROL,2003,5:22—26.

(收稿日期:2012-09-26)