of childhood pneumonia〔J〕. Bull World Health Organ, 2008, 86(5): 408-416.
〔4〕陈永凤, 刘巨源. 下呼吸道不动杆菌感染 36 例临床分析〔J〕. 新乡医学院学报, 2006, 23(1): 80-81.
〔5〕郭健. 儿童急性下呼吸道感染细菌病原学调查及药敏分析〔J〕. 中国现代医生, 2008, 46(25): 113-138.
〔6〕王太森, 吕洁. 儿童下呼吸道感染常见病原菌分布及耐药分析〔J〕. 四川医学, 2011, 32(9): 1348-1351.
〔7〕郭辉, 王军刚. 下呼吸道感染病原菌分布情况分析〔J〕. 黑龙江医学, 2008, 32(9): 689-690.
〔8〕张永贵, 袁本香. 儿童下呼吸道感染病原菌及耐药分析〔J〕. 实用临床医药杂志, 2010, 14(17): 138-139.
〔9〕黄成, 王晓蕾, 张砺, 等. 2001～2006 年成都市儿童医院常见下呼吸道病原菌分布及耐药性检测〔J〕. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(1): 17-20.
〔10〕甄宏, 谢庆玲, 农生州, 等. 儿童下呼吸道感染的病原菌及耐药情况分析〔J〕. 广西医学, 2009, 31(2): 260-262.

吡柔比星联合高聚金葡素膀胱灌注预防 130 例浅表性膀胱癌术患者术后复发的临床观察

徐皖江(浙江省富阳市人民医院 富阳 311400)

摘要:目的 研究吡柔比星联合高聚金葡素膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的临床疗效和安全性。**方法** 选取我院 130 例膀胱癌术后患者作为研究对象,随机分为 3 组,分别为对照组一 43 例、对照组二 43 例和病例组 44 例。3 组患者均于术后进行膀胱灌注化疗,每周 1 次,连续治疗 2 个月后改为每月 1 次,连续治疗 22 个月。各组膀胱灌注药物如下:对照组一:吡柔比星为 1 次 50mg;对照组二:高聚金葡素 1 次 5000u;病理组:吡柔比星 50mg+ 高聚金葡素 1 次 5000u。**结果** 对 3 组患者进行为期 2 年的随访观察,3 组患者术后无瘤间期和术后 1 年肿瘤复发率无明显差异($P>0.05$);术后 2 年肿瘤复发率分别为 20.93%、23.26%、13.64%,对照组一、对照组二明显高于病例组($P<0.05$)。对照组一、二药物不良反应发生率无明显差异($P>0.05$),对照组一、对照组二药物不良反应发生率显著高于病例组($P<0.05$)。**结论** 吡柔比星联合高聚金葡素膀胱灌注化疗疗效优于单用吡柔比星或高聚金葡素,是预防浅表性膀胱癌的复发、提高患者术后生存期安全、有效的方法之一。

关键词:膀胱癌;吡柔比星;高聚金葡素;膀胱灌注
中图分类号:R969.4 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-3765(2012)-03-0128-02

膀胱癌是指发生于膀胱任何组织的肿瘤,可来源于上皮组织和非上皮的间叶组织,是泌尿生殖系最为常见的恶性肿瘤之一〔1〕。浅表性膀胱癌首选经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT),但术后高复发率是其显著的特点。为预防术后膀胱癌的复发,常采用膀胱内药物灌注治疗,临床上最常用单一药物膀胱灌注,术后复发率仍达 36%～44%〔2〕。长期膀胱灌注引起较多不良反应,如化学性膀胱炎等。为了进一步降低膀胱癌术后的复发率,同时期望降低灌注引起的不良反应,我院将吡柔比星、高聚金葡素联合应用于临床,观察其疗效和安全性。现将结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2005年 6 月至 2009 年 6 月我院浅表性膀胱移行细胞癌患者 130 例作为研究对象,其中男 69 例,女 61 例,年龄 45～80 岁;随机分为对照组一 43 例、对照组二 43 例和病例组 44 例。所有患者均行 TURBT,术后经病理证实均为膀胱移行上皮细胞癌。术后肿瘤分期:Ta 期 28 例,T1 期 62 例,Tis 期 40 例。各组间患者性别、年龄等情况均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 排除标准 临床资料不完整者;排除严重的或难以控制的泌尿系统感染者;排除严重的重要脏器功能不全者;所有入选患者均同意参与该项研究,并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 3组患者均于术后进行膀胱灌注化疗,每周 1 次,连续治疗 2 个月后改为每月 1 次,连续治疗 22 个月。各组膀胱灌注药物如下:对照组一:吡柔比星为 1 次 50mg;对照组二:高聚金葡 1 次 5000u;病理组:吡柔比星 50mg+高聚金葡素 1 次 5000u。膀胱灌注方法:每次灌注药物前 4h 禁水,常规下导尿管排尽膀胱内尿液。灌注药物均以生理盐水稀释至 50mL 后从导尿管注入,灌注期间患者卧床,每 10min 按左、右、前、后顺序改变体位 1 次,以利于药物充分接触各处膀胱黏膜,整个过程共保留 40min。

1.4 观察指标 ①术后每 3 个月复查膀胱镜,统计各组无瘤生存期、术后 1 年肿瘤复发率、术后两年肿瘤复发率;②统计各组药物不良反应发生情况,包括发热、出现血尿、排尿困难、膀胱刺激症状等不良反应。

1.5 统计学处理 所有数据录入计算机,采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。无瘤间期比较采用 F 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 无瘤间期比较 所有患者随访满两年,各组无瘤间期差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组患者肿瘤复发率比较 对照组一、对照组二、病例组的术后 1 年肿瘤复发率分别为 7.0%、7.0%、6.8%,各组差异无统计学意义($P>0.05$);术后 2 年肿瘤复发率分别为

作者简介:徐皖江,男(1976.7－)。毕业于浙江大学。职称:主治医师。从事专业:泌尿外科。联系电话:13968185538

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

20.93、23.26、13.64，对照一组显著高于病例组（$P>0.05$），对照二组显著高于病例组（$P>0.05$），差异均有统计学意义（见表1）。

表1 各组患者的肿瘤复发率比较

组别	例数(n)	术后一年肿瘤复发率(%)	术后二年肿瘤复发率(%)
对照组一	43	7.0*	20.93#
对照组二	43	7.0**	23.26##
病例组	44	6.8***	13.64###

注：*与***相比，**与***相比，差异无统计学意义（$P>0.05$）；#与###相比差异有统计学意义（$P<0.05$）##与###相比差异有统计学意义（$P<0.05$）

2.3 各组患者药物不良反应发生率比较 对照组一、对照组二、病例组三组患者的药物不良反应发生率分别为30.23%、27.91%、15.91%，对照组一、二药物不良反应发生率无明显差异（$P>0.05$），对照组一、对照组二药物不良反应发生率显著高于病例组（$P<0.05$）

3 讨论

3.1 膀胱癌是临床上泌尿系最为常见的恶性肿瘤之一，具有多中心性，术后复发率高，复发进展性的特点。高发年龄为50～70岁，男女发病比例约为4∶1。2002年报道我国男性发病标准化发病率为38/10万[3]。膀胱癌死亡率在男性中占所有癌症死亡病人的2.6%，女性为1.4%。研究发现在染料、香蕉塑料、油漆等工业或生活中长期接触苯胺类化学物质，容易诱发膀胱癌，色氨酸和烟酸代谢异常可以引起膀胱癌[4]。吸烟也是膀胱癌重要的致癌因素，其他如膀胱白斑、腺性膀胱炎、尿结石等也可能是膀胱癌的诱发因素。对膀胱肿瘤实施手术切除后，约有60%～70%的膀胱癌术后将会复发，其中20%～30%的复发性肿瘤将会恶化。膀胱灌注的目的是为了减少和延缓肿瘤的术后复发，根除残余的肿瘤或原位癌，预防肿瘤的浸润减少膀胱切除的概率及维持良好的生命质量。膀胱灌注是当前预防膀胱癌术后复发的最常用的方法。其特点有易于操作使用，全身毒性低，局部药物浓度高等。

3.2 吡柔比星是新一代半合成蒽环类抗肿瘤药物，其进入细胞核内可以迅速嵌入DNA核酸碱基对间，干扰转录过程，组织mRNA合成，抑制DNA聚合酶及DNA拓扑异构酶Ⅱ（topoisomeraseII，TopoII）活性，干扰DNA的合成。吡柔比星可以同时干扰DNA、mRNA的合成，在细胞增殖周期中阻断细胞进入G1期而干扰肿瘤细胞的分裂、抑制肿瘤的生长，故具有较强的抗癌活性[5]。其通过在阿霉素的氨基糖4′位增加一个吡喃环使抗肿瘤活性明显提高[6]，并能够减少对正常细胞的毒副作用。临床研究表明，其效果优于阿霉素，其可能的抗癌作用机理为通过直接嵌入DNA双链间，抑制DNA聚合酶，阻碍DNA的复制与转录，在G2期终止细胞分裂，从而使癌细胞死亡[7]。高聚金葡素是从一株高效低毒金葡菌的代谢产物中提取出来的细菌性生物反应调节剂[8]，金黄色葡萄球菌肠毒素C为主要有效成分，该毒素已被确认为是一种对T细胞具有强大刺激功效的超级抗原，而其活化的细胞毒T细胞及促使活化T细胞分泌的多种细胞因子对肿瘤细胞有极其强大的杀伤作用。目前，高聚金葡素已广泛用于肝癌、肺癌、恶性胸腹水、卵巢癌、鼻咽癌、食管癌的治疗，并取得了比较满意的疗效[9]。既往研究结果显示，高聚金葡素与其他化疗药物合用不仅能提高与其合用的化疗药物的抗癌疗效，还可降低与其合用的化疗药物的毒副作用[10]。

本研究中，虽然3组患者术后无瘤间期和术后1年内肿瘤复发率基本相同（$P>0.05$），但术后2年肿瘤复发率对照组一、对照组二明显高于病例组（（$P<0.05$）。说明吡柔比星和高聚金葡素在抗癌方面可能存在协同作用，联合使用的效果要优于单用时的效果。其可能的机制是：吡柔比星从肿瘤细胞内部阻断其复制增殖的过程，而高聚金葡素则从外部通过免疫作用杀伤肿瘤细胞，两种药物的抗肿瘤机制不同而具有协同作用。本研究中，病例组不良反应发生率明显低于对照组一和二组，其机制可能与吡柔比星联合高聚金葡素使机体免疫系统的活性增强，增强杀伤肿瘤细胞的能力，但不损伤正常细胞有关。由于高聚金葡素能有效激活机体免疫系统的活性，可在一定程度上预防由化疗引起的膀胱屏障功能破坏所导致的继发感染和膀胱局部毒性反应，有利于提高患者对化疗的耐受性[7]。

综上所述，高聚金葡素联合吡柔比星膀胱灌注化疗用于预防浅表性膀胱癌的复发，疗效优于单用吡柔比星或高聚金葡素，且有利于提高患者对化疗的耐受性，值得临床推广应用。

参考文献

[1]关有良，张玥.121例膀胱癌术后吡柔比星灌注预防肿瘤复发疗效观察[J].中国医学工程，2011，19(7)：56-57.

[2]周清，姚善华，等.吡柔比星联合大蒜素防治浅表性膀胱癌术后复发的临床分析[J].现代医药卫生，2011，27(16)：2461-2462.

[3]王玉琳.成人膀胱癌临床发病特点[J].中国中医药咨讯，2010，23(12)：97-98.

[4]Clive Shiff，Jean M.Naples，Sumit Isharwal.Non-invasive methods to detect schistosome-based bladder cancer：is the association sufficient for epidemiological use，Transactions of the Royal Society of Tropical [J].Medicine and Hygiene，2010，104(1)：264-265.

[5]唐良友，何庆鑫.吡柔比星与卡介苗比较膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发有效性及安全性的meta分析[J].山西医科大学学报，2010，16(8)：347-348.

[6]Kaw amura S，Fujioka T，Kubo T，et al.A course of pirarubicin vesieal irrigation at thirty mg effectively prevent s post-T UR recurrence of su-perficial bladder cancer[J].Gan To Kagaku Ryoho，2000，23 (4)：465.

[7]朱慧华，陈善闻，等.吡柔比星联合高聚金葡素膀胱灌注预防膀胱肿瘤术后复发疗效观察[J].海峡药学，2011，23(2)：99-100.

[8]阎昭，陈军等.高聚生在肿瘤临床治疗中的应用[J].中国肿瘤临床，2008，35(16)：953-959.

[9]陈廷祚.抗癌新药高聚金葡素评价[J].中华肿瘤杂志，2000，20(6)：475-476.

[10]杨佐南，张勇，等.高聚生联合顺铂腔内注射治疗恶性胸腹水[J].肿瘤学杂志，2002，8(6)：368.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net