

· 论 著 ·

## 单纯 TUR 与 TUR 联合 THP 膀胱灌注治疗腺性膀胱炎的 Meta 分析

王亚荣<sup>1</sup>, 唐 伟<sup>1△</sup>, 喻 备<sup>1</sup>, 殷祥瑞<sup>1</sup>, 何 犇<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016; 2. 成都市第三人民医院泌尿外科 610041)

**摘要:**目的 比较单纯经尿道电切术(TUR)与经尿道电切联合吡柔比星(THP)膀胱灌注化疗治疗腺性膀胱炎(CG)的疗效及不良反应。方法 计算机检索 PubMed, Cochrane Library, the ISI Web of Knowledge Databases 等数据库, 检索公开发表的相关研究。检索时间均为建库至 2012 年 7 月 31 日。结果 共纳入 9 项研究, 720 例患者。Meta 分析结果显示, 疗效方面: 两组间差异有统计学意义[RR=1.41, 95%CI(1.29, 1.54), P<0.01], TUR+THP 优于单纯 TUR。不良反应: 两组间差异有统计学意义[RR=4.31, 95%CI(2.55, 7.27), P<0.01], TUR+THP 不良反应较单纯 TUR 多。结论 TUR+THP 治疗 CG 优于单纯 TUR, 但不良反应事件发生较多。

**关键词:** Meta 分析; 腺性膀胱炎; 经尿道电切术; 膀胱灌注; 吡柔比星

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)11-1213-03

## A meta analysis of transurethral resection versus transurethral resection joint pirarubicin

## bladder infusion chemoembolization in treating cystitis glandularis

Wang Yarong<sup>1</sup>, Tang Wei<sup>1△</sup>, Yu Bei<sup>1</sup>, Yin Xiangrui<sup>1</sup>, He Ben<sup>2</sup>

(1. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China;

2. Department of Urology, the Third People's Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract:** Objective To assess transurethral resection(TUR) and transurethral resection joint pirarubicin(THP) bladder infusion chemoembolization in treating cystitis glandularis(CG) in Chinese population. Methods Trials comparing TUR and TUR+THP were identified systematically using PubMed, Cochrane Library, the ISI Web of Knowledge Databases and other database search engines from their establishment to July 31st 2012. Results 9 trials were eligible to the inclusion criteria. Pooling data of a meta analysis indicated that TUR+THP bladder infusion chemoembolization was statistically significantly superior to traditional transurethral resection in curative effect[RR=1.41, 95%CI(1.29, 1.54), P<0.01]. The incidence of the adverse reaction in TUR+THP group was higher than that of TUR group [RR=4.31, 95%CI(2.55, 7.27), P<0.01]. Conclusion TUR+THP had advantages over TUR in curative effect of CG, but the incidence of the adverse reaction is higher.

**Key words:** meta-analysis; cystitis glandularis; transurethral resection; bladder infusion; pirarubicin

腺性膀胱炎(cystitis glandularis, CG)也称囊性膀胱炎,是一种特殊类型的膀胱移行上皮化生性或增殖性病变,1887年 Von limberk 首先报道,国外文献统计其发病率为 0.1%~1.9%<sup>[1]</sup>。Pantuck 等<sup>[2]</sup>通过检测单克隆抗体 mAbDas1 在 CG 及膀胱腺癌中的表达证实 CG 是膀胱腺癌的癌前病变。加之近年来腔内泌尿外科技术的普及,临床和病理医师对本病认识的逐渐提高,CG 已成为泌尿外科的常见疾病。对于治疗,目前国内较多按早期膀胱肿瘤治疗,即经尿道膀胱病损黏膜电切(transurethral resection, TUR)术后联合吡柔比星(pirarubicin, THP)灌注化疗为主,但缺乏严格的循证医学研究证据。本文旨在运用循证医学的原理和方法,探讨单纯 TUR 与 TUR+THP 治疗 CG 的安全性和有效性,通过对已有研究进行 Meta 分析,以期得到较明确的结论,供临床参考。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 由 2 名评价员检索中、英文公开发表的所有比较单纯经尿道电切术与经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注化疗治疗国人 CG 的研究。计算机检索 PubMed, Cochrane Library, the ISI Web of Knowledge Databases, SciVerse, VIP, CNKI, CBM 和万方数据库。检索时间均为建库至 2012 年 7 月 31 日。同时,人工检索中文泌尿外科相关杂志,通过纳入文献的参考文献扩大检索范围。检索文献类型包括已发表、已注册在研临床试验、会议纪要等。如试验报告不详或资料缺乏,通过信件与作者进行联系获取,以尽量增加纳入文献资料。

## 1.2 文献纳入和排除标准

**1.2.1 研究类型** 纳入所有比较单纯经尿道电切术与经尿道电切联合吡柔比星膀胱灌注化疗治疗 CG 的研究。无论是否采用随机化或盲法等。

**1.2.2 研究对象** 纳入经临床病检确诊为 CG 拟行手术治疗的,不考虑年龄、性别差异,种族限定为国人。

**1.2.3 干预措施** 试验组采用经尿道电切术后联合吡柔比星膀胱灌注化疗治疗;切除范围超过肉眼可见病变周边 2 cm,深度控制在黏膜下层或浅肌层,病变严重者可切至深肌层;吡柔比星术后序贯灌注化疗,不论采用何种剂量及膀胱保留时间。对照组采用经典的经尿道电切治疗。

**1.2.4 评价指标**<sup>[3]</sup> (1)疗效评价:治愈:症状完全消失,膀胱镜复查黏膜正常,尿常规检查正常,随访活检报告正常;好转:症状基本消失,但偶有间歇性尿路刺激症状,膀胱镜复查黏膜有病灶未愈,尿常规检查偶有血尿;无效:症状无明显改善或改善后症状复发,膀胱镜复查或活检无明显改善或又出现新的病灶。临床治愈与好转合称为有效,据此计算有效率。(2)不良反应评价:除手术术后创面恢复期影响,观察局部及全身反应情况,包括肉眼血尿,膀胱刺激症状、尿路感染、脱发、口腔炎、低热、恶心呕吐、食欲减退、腹泻、便秘等,以及血常规,肝、肾功能,心电图等指标治疗前后的变化。

**1.2.5 排除标准** (1)只有摘要而缺乏全文且联系作者未回复者;(2)重要资料报告不全且联系作者未回复者;(3)同一个机构的 2 个研究报道;(4)同一批患者因随访区间不同所发表的多篇文献,纳入质量更好或信息更全面的报道,并联系第一

表 1 纳入研究的基线特征

纳入文献	年份	研究 方法	对照组			实验组		
			女/男	年龄(岁)	干预措施	女/男	年龄(岁)	灌注方案
徐冬花 <sup>[4]</sup>	2012	RCT	18/12	45.8±5.3	TUR	17/13	46.1±5.7	术后 1 周 THP 40 mg+NS 40mL×8 次+1 个月×8 次
赵晓凤 <sup>[5]</sup>	2006	RCT	31/5	46	TUR	27/6	50	术后 1 周 THP 40 mg+NS 40 mL×8 次+1 个月×8 次
徐燕舞 <sup>[6]</sup>	2011	RCT	23/11	49.6	TUR	22/12	48.9	术后 1 周 THP 40 mg+NS 40 mL×8 次+1 个月×8 次
张辉 <sup>[7]</sup>	2009	RCT	NR	46.5	TUR	NR	46.5	术后 1 周 THP 30 mg+GS 30 mL×6 次
陈杰翔 <sup>[8]</sup>	2012	RCT	29/19	23~68	TUR	34/26	25~76	术后 2 周 THP 30 mg+NS 40 mL×8 次+1 个月×10 次
吴雪丹 <sup>[9]</sup>	2012	RCT	NR	56.1	TUR	NR	56.1	术后 1 周 THP 30 mg+NS 40 mL×8 次+1 个月×6 次
刘之浩 <sup>[10]</sup>	2007	回顾性	NR	43	TUR	NR	43	术后即刻 THP 30 mg+NS 40 mL+1 周×8 次+1 个月×6 次
齐飞波 <sup>[11]</sup>	2009	回顾性	NR	43	TUR	NR	43	术后即刻 THP 30 mg+NS 50 mL+1 周×8 次+1 个月×6 次
杜香提 <sup>[12]</sup>	2010	回顾性	22/9	47.5	TUR	27/12	46	术后 1 周 THP 30 mg+NS 50 mL×8 次+1 个月×6 次+3 个月×6 次

NR:未见报道。

作者予以核实。

**1.3 资料提取** 阅读全文后进行资料提取,由 2 位评价员独立完成,若遇争议则通过第 3 位评价员介入进行讨论。内容包括样本的入选标准和样本量,抽样和分组的方法和过程,研究对象的基本资料,研究的条件,干预的内容,测量指标,随访持续时间,病例流失率和流失的原因,统计学方法。缺乏的资料通过电话或邮件与作者联系进行补充。在涉及含有多组研究时,提取与本文相关的试验组与对照组。对于纳入研究间数据单位不同者,则换算成相同的单位。

**1.4 文献质量评价标准** 纳入随机对照试验的方法质量采用 Cochrane Reviewer Handbook 5.1 RCT 的质量评价标准分别对随机方法、分配隐藏、盲法、失访和退出情况、其他潜在的偏倚等进行评价。

**1.5 统计学处理** Meta 分析采用 Cochrane 协作网提供的 Rev-Man 5.1 软件进行。首先通过  $\chi^2$  检验和  $I^2$  检验对同类研究间的异质性进行评价,若  $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ , 说明研究间存在异质性的可能性小,使用固定效应模型;若  $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ , 说明研究间具有异质性,则对其异质性来源进行分析,根据可能出现的异质性因素进行亚组分析(如亚组只有一项研究仍采用与 Meta 分析相同的统计量),必要时采用敏感性分析来分析检验结果的稳定性,若异质性过大且不能判断其来源则放弃 Meta 分析改为描述性分析。计数资料采用相对危险度(RR)作为分析统计量,对连续性资料,如使用测量工具相同,则采用加权均数差(MD)进行分析;若对相同变量使用不同测量工具,则采用标准化均数差(SMD)进行分析。所有分析均计算 95% 可信区间(CI)。若临床试验提供数据不足,只对其进行描述性分析。同时,采用漏斗图判断发表偏倚。

## 2 结果

**2.1 检索结果** 共检索出 296 篇文献,其中中文 273 篇,外文 23 篇。初步去掉重复文献,通过阅读文题及摘要,根据纳入排除标准筛选出 19 篇文献,对这 19 篇文献获取全文复筛,进一步详细阅读全文后排除 10 篇。最终纳入 9 个研究。

**2.2 纳入研究的基线特征** 所有纳入研究基线情况在各组间均平衡,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.3 方法学质量** 纳入研究的偏倚风险评价,根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法。纳入的 9 个研究基线具有可比性,但均有不同水平的偏倚,见图 1。

### 2.4 Meta 分析的结果

**2.4.1 疗效比较** 纳入研究均做了疗效比较,各研究间同质性好( $P = 0.50$ ,  $I^2 = 0\%$ ),故采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,两组间差异有统计学意义[RR = 1.41, 95% CI (1.29, 1.54),  $P < 0.01$ ],经尿道电切术后联合吡柔比星膀胱灌注化疗优于单纯经尿道电切。敏感性分析发现分别剔除 9 项研究,

合并效应量仍都具有统计学意义且森林图结果方向均未发生改变。漏斗图分析未见明显发表偏移,但由于目前相关研究均为中文文献,不除外语种发表偏倚,见图 2。

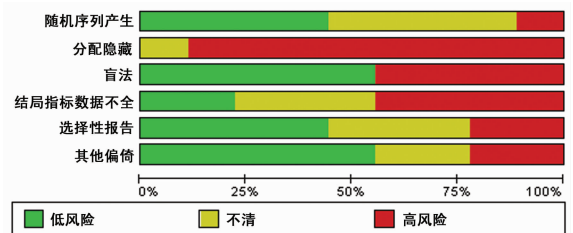


图 1 偏倚风险图

**2.4.2 不良反应情况发生比较** 7 项研究比较了术后不良反应发生情况,各研究间同质性好( $P = 0.35$ ,  $I^2 = 0\%$ ),故采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,两组间差异有统计学意义[RR = 4.31, 95% CI (2.55, 7.27),  $P < 0.01$ ],经尿道电切术后联合吡柔比星膀胱灌注化疗治疗腺性膀胱炎不良反应较单纯经尿道电切术多。因纳入研究样本量较少,未进行漏斗图分析。敏感性分析发现分别剔除 7 项研究,合并效应量仍具有统计学意义且森林图结果方向均未发生改变,见图 3。

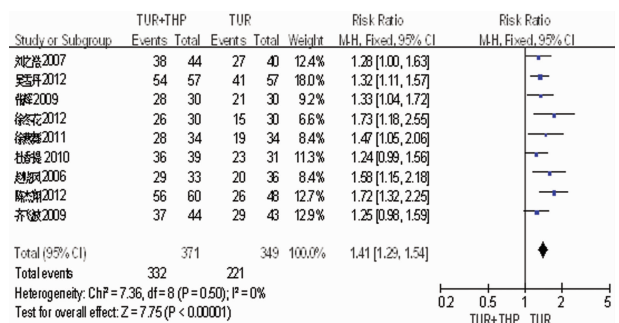


图 2 TUR+THP 与 TUR 治疗 CG 疗效的 Meta 分析

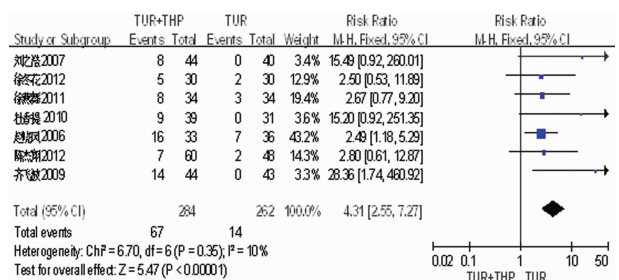


图 3 TUR+THP 与 TUR 治疗 CG 不良反应的 Meta 分析

### 3 讨 论

**3.1 疗效分析** CG 由 Von limbeckl 1887 年首次提出,发病机制至今尚未完全明了。目前认为 CG 的发生属机体对外界的一种防御性机制<sup>[13]</sup>。其本身是一种黏膜良性病变,但有证据表明,CG 的存在与尿路上皮癌的产生存在密切联系,其形成与癌变的发生受相同基因机制的调控<sup>[14]</sup>,且其复发率较高,故目前通常认为 CG 属于膀胱移行细胞癌的癌前病变<sup>[15]</sup>。但与尿路上皮肿瘤常规行尿脱落细胞学检查不同,CG 患者通过尿细胞学检查发现肿瘤细胞很罕见<sup>[16]</sup>。临床诊断多通过膀胱镜取活检以明确。

对于 CG 治疗,目前尚无特效方法,争议较多。TUR 或激光治疗是主要方法,具有一定效果。膀胱灌注化疗也是目前临床上预防 CG 复发的较为有效方法。临床上有多种预防 CG 复发的灌注化疗方案,理想的药物应对肿瘤细胞敏感性高,迅速在膀胱上皮内达到有效药物浓度,但全身吸收量少,不良反应小。THP 是新一代萘环类细胞毒性抗癌药物,是细胞周期非特异性药物,可迅速进入肿瘤细胞组织,干扰转录过程,阻止 mRNA 合成,抑制 DNA 聚合酶及 DNA 拓扑异构酶 II 的活性,使肿瘤细胞在 G2 期中止增殖直至死亡,因而具有很强的抗癌活性。它能迅速地在膀胱黏膜上皮内达到有效的药物治疗浓度,且主要为膀胱黏膜所吸收,约 10 min 可进入黏膜下层,而全身吸收量少,作为 CG 术后膀胱保留灌注的化疗药物,既能治疗残留、散在的病灶,又能达到预防复发和恶变的目的。动物实验研究显示 THP 膀胱灌注后仅极少量被正常膀胱吸收;在肝肾组织中的浓度极低,而在膀胱肿瘤组织中的浓度则为正常膀胱的 12 倍左右,表明 THP 有较高的肿瘤组织靶向性分布及全身吸收极少的特点,抗癌活性高而不良反应小,是适合膀胱灌注治疗腺性膀胱炎的理想药物。但由于 CG 生物学行为特征,上述治疗方案临床最终进展尚不清楚,需要长期随访<sup>[17]</sup>,随访年限目前仍无定论,有待大范围病例进一步研究明确。

**3.2 本研究的局限性** 本研究尚存在以下不足,有待于进一步研究和完善:(1)国内临床证据等级偏低,缺乏高质量、标准化的随机对照试验。(2)部分结局指标存在发表偏倚,虽然采用了广泛的检索策略,但诸如增刊、会议论文及部分灰色文献无法获取,且纳入研究信息的限制,该研究只能就相关指标予以评价,因而不能排除潜在的发表偏倚。(3)语种和地域等影响,本研究检索虽未限制语种,但经检索后纳入文献 9 篇为中文,0 篇为英文(分析原因:Wiener 等<sup>[18]</sup>研究发现在正常膀胱的病理学检查中,CG 的检出率高达 60%,并说明 CG 是一种长期、慢性刺激引起的适应性或反应性改变。如果它不是癌前病变,抗肿瘤治疗就失去了它存在的理论基础。反之,这也就为单纯电切治疗 CG 奠定了理论基础。因此尚无国外患者术后灌注 THP 的随机对照试验报告),可能影响研究结果的外推性。此外,受一些研究样本量的限制以及研究设计的局限,使得对研究结果的可靠性尚需大样本、高质量的研究予以证实。

综上所述,TUR 联合 THP 膀胱灌注化疗治疗 CG 优于单纯 TUR,但其不良反应较 TUR 多,上述不良反应均较轻微,患者均可耐受,停止灌注化疗或者给予对症处理后,上述不良反应可消失或好转。鉴于纳入文献质量不高等原因,影响本文 Meta 分析结论的可靠性,故建议临床医师慎重选择;同时,建议严格按照 CONSORT 标准设计大样本、高质量的研究及采用关键性指标,进行进一步的论证。

#### 参考文献:

[1] Heyns CF, De Kock ML, Kirsten PH, et al. Pelvic lipoma-

toxis associated with cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder[J]. J Urol, 1991, 145(2):364-366.

- [2] Pantuck AJ, Bancila E, Das KM, et al. Adenocarcinoma of the urachus and bladder expresses a unique colonic epithelial epitope: an immunohistochemical study[J]. J Urol, 1997, 158(5):1722-1727.
- [3] 陈小敏, 吴忠标, 刘全明. 经尿道双极等离子电切加膀胱药物灌注治疗腺性膀胱炎 47 例报告[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(3):211-212.
- [4] 徐冬花, 王俊. 吡柔比星膀胱灌注治疗和预防腺性膀胱炎术后复发的疗效观察及护理[J]. 海峡药学, 2012, 24(2):210-211.
- [5] 赵晓凤, 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.
- [6] 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]. 中国药业, 2011, 20(3):71-72.
- [7] 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]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(24):3068.
- [8] 陈杰翔, 李利. 经尿道汽化电切联合吡柔比星膀胱内灌注治疗腺性膀胱炎疗效观察[J]. 哈尔滨医药, 2012, 32(1):5-6.
- [9] 吴雪丹. 吡柔比星膀胱内灌注对腺性膀胱炎疗效及生活质量影响的临床研究[J]. 海峡药学, 2012, 24(2):170-172.
- [10] 刘之浩, 刘修恒, 祝恒成, 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):624-625.
- [11] 齐飞波, 王英刚, 范丽君, 等. 钬激光膀胱病灶切除术加膀胱灌注吡柔比星预防腺性膀胱炎复发的初步研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2009, 29(4):436-438.
- [12] 杜香提, 孙青凤, 田龙江, 等. 经尿道电切联合吡柔比星及塞替派膀胱灌注化疗对腺性膀胱炎的疗效分析[J]. 中国药师, 2010, 13(8):1180-1181.
- [13] Walther MM, Campbell WJ, O'Brien DR, et al. Cystitis cystica; an electron and immunofluorescence microscopic study[J]. J Urol, 1987, 137(4):764-768.
- [14] Wei Z, Ye Z, Chen Z. Expression of hTERT, p53 and PCNA in cystitis glandularis[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2007, 27(4):437-439.
- [15] Kastan MB, Zambetti GP. Parcing p53 in the cytoplasm[J]. Cell, 2003, 112(1):1-2.
- [16] Pantanowitz L, Otis CN. Cystitis glandularis[J]. Diagn Cytopathol, 2008, 36(3):181-182.
- [17] Touffahi M, Fredj N, Lefi M, et al. To analyse diagnosis, management and prognosis of florid cystitis glandularis (pseudoneoplastic entity) [J]. Prog Urol, 2007, 17(5):968-972.
- [18] Wiener DP, Koss L G, Sablay B, et al. The prevalence and significance of Brunns' nests, cystitis, cystica and squamous metaplasia in normal bladders[J]. J Urol, 1979, 122(3):317-321.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-01-22)